

④ 公表特許公報(A)

平5-502042

④公表 平成5年(1993)4月15日

④Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	審査請求	未請求	部門(区分)	3(2)
A 61 K 9/107		7329-4C	予備審査請求	未請求		
A 01 N 25/04	1 0 1	6742-4H				
25/28		6742-4H				
A 61 K 9/127		7329-4C				
47/44	T	7329-4C				
	H					

(全 6頁)

④発明の名称 作用物質投与用超微小滴状調剤

④特 願 平3-513570

④出 願 平3(1991)8月22日

④翻訳文提出日 平4(1992)4月24日

④国際出願 PCT/EP91/01596

④国際公開番号 WO92/03122

④国際公開日 平4(1992)3月5日

優先権主張 ④1990年8月24日④ドイツ(DE)④P4026833.0  
④1990年8月24日④ドイツ(DE)④P4026834.9  
④1991年3月6日④ドイツ(DE)④P4107153.0  
④1991年3月6日④ドイツ(DE)④P4107152.2

④発 明 者 セヴ グレゴール ドイツ連邦共和国 8011 ハイムシュテツテン グルベール ストラッセ 62  
④出 願 人 セヴ グレゴール ドイツ連邦共和国 8011 ハイムシュテツテン グルベール ストラッセ 62  
④代 理 人 弁理士 布施 美千栄 外2名  
④指 定 国 CA, J P, U S

請求の範囲

- 皮膚及びこれと同様の物質のような自然の隔壁内への、および／または、隔壁を通じての薬剤の輸送のための液体の微小粒子、特に両親媒性分子または1つの両親媒性阻体物質の1または数層からなる膜状装置を有する微小粒子の形態による薬剤の処方のための調剤であって、各調剤が、該微小粒子の可溶化に必要な末端活性物質の濃度の99モル%を越えない濃度の該末端活性物質を含むことを特徴とする調剤。
- 末端活性物質の濃度が、該末端活性物質の可溶化誘発濃度の少なくとも0.1モル%、特に1から80モル%の間、好ましくは10から60モル%の間、特に好ましくは20から50モル%の間であり、ここに微小粒子単位の末端活性は好ましくは約10ピコモニュートンまたはそれ以下である請求項1に記載の調剤。
- 調剤が、親水性液体を形成する微小粒子の阻体としての、または該微小粒子の膜状装置の基盤としての両親媒性物質の所定量を含み、薬剤が、阻体物質、殻、および／または該粒子素材そのものに含まれている請求項1または2に記載の調剤。
- 該両親媒性物質が脂質誘導物質で、該末端活性物質が好ましくは界面活性剤である請求項3に記載の調剤。
- ヒトまたは動物の皮膚上への適用のための該両親媒性物質の含有量が、調剤量の0.01から30重量%

- 好ましくは0.1から15重量%、特に好ましくは5から10重量%である請求項1から4までのいずれか1項に記載の調剤。
- 植物への適用のための処方において該両親媒性分子の含有量が、0.000001から10重量%、好ましくは0.001から1重量%、特に好ましくは0.01から0.1重量%である請求項1から4までのいずれか1項に記載の調剤。
- 薬剤が、副腎皮質安定剤、αβ-アドレノリチック、アンドロゲンまたはアンチアンドロゲン、アンチバリンチック、アナボリック、麻酔薬、無痛麻酔薬、興奮剤、抗アレルギー薬、抗不整脈薬、抗動脈硬化薬、抗痛経薬、および／または気管支拡張薬、抗生物質、抗鬱病薬、および／または精神病治療薬、抗糖尿病薬、解熱剤、抗嘔吐薬、抗てんかん薬、抗痙攣性痙攣薬、抗性麻薬、抗コリナージック、酵素、共酵素、または対応抑制剤、抗ヒスタミン剤、抗高血圧薬、薬剤活性の生物学的抑制剤、抗低血圧薬、抗凝結薬、抗敗血症薬、呼吸器系興奮剤または呼吸器系鎮静剤、気管支平滑筋、心臓病薬、化学療法薬、心臓拡張剤、細胞活動抑制剤、利尿剤、利尿薬、グルココルチコイド、抗フルー薬、止血剤、催眠薬、免疫グロブリンまたはそのフラグメントまたはその他の免疫学的活性

物質、生物学的活性カルボハイドレート（誘導体）、融結剤、凝固阻害剤、ミセルカルコナコイド、セルム、生結核剤、筋内速吸剤、血管薬剤、神経治療薬、ヌクレオチド、神経強硬剤、神経伝達物質、そのいくつかの拮抗剤、ペプチド（誘導体）、眼科薬、（副）交感神経様作用物質または（副）交感神経作用物質、蛋白質（誘導体）、乾乾し／神経性皮膚炎 薬剤、嘔吐剤、大腸、精神刺激剤、昇鼻薬、全ての薬理誘発薬剤またはその拮抗剤、鎮静剤、痙攣薬剤、結核鎮静剤、泌尿科薬剤、血管拡張剤または血管収縮剤、ウイルス鎮静剤、または全ての偽造剤、またはいくつかのこのような薬剤である請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

8. 該薬剤が生体組織の生長調節剤である請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

9. 該薬剤が、ある殺生物活性を有するものであり、特に殺虫剤、殺菌剤、除藻剤、または殺菌・殺かび剤である請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

10. 該薬剤が、湧引剤、特にフロモンの類からのものである請求項1から6までのいずれか1項に記載の調剤。

11. 皮膚および粘膜と同様の物質のような自然の障壁および障壁内への、および／または、それらを通じての薬剤の輸送の同様の媒体の微小粒子、特に両親媒性分子または1つの両親媒性阻体物質の1または数個からなる誘発剤を有する微小粒子の形態における薬剤の送付方

ための薬剤の製造方法であって、担体自体の可溶化に必要な末端活性物質の濃度が測定され、次いで前記濃度に近いがまだ十分な担体の安定性および透過能力が保証される濃度の末端活性物質が該薬剤に使用されることを特徴とする製造方法。

12. 流動性の微小粒子の安定性および透過能力を、もし必要なら加圧下に、微小孔のフィルターでのろ過の手段により、またはその他の制限された機械的な断片化手段により測定する請求項11に記載の製造方法。

13. 請求項活性物質の含有量が、相体の可溶化が生じる濃度の0.1から99モル%、特に1から80モル%、好ましくは10から60モル%、最も好ましくは20から50モル%である請求項11または12に記載の製造方法。

14. 調剤の生成に必要な物質の諸混合物が、ろ過され、極音波処理され、覆伴され、かき交ぜられ、またはその他の機械的断片化の対象となる請求項11から13までのいずれか1項に記載の製造方法。

15. 非侵略適用のための該調剤が、少なくとも1つの抗糖尿病薬剤、特にインシュリンを含む請求項1から10までのいずれか1項に記載の調剤。

16. 生理学的に適合性ある極性または非極性の脂質を両親媒性阻体物質として含み、阻体膜が好ましくは二重膜構造を有する請求項15に記載の薬剤。

1.7 両親媒性物質が、生物学的膜の脂質またはリポイ

ド、または対応する合成脂質であり、若しくはかかる脂質の脂肪酸成分なり、グリセリド、特にグリセロールホスホリビド、イソグリセリドビド、スフィンゴリビド、スチロビド、ステリン、またはステロール、サルファーまたはカルボヒイドレートに含有リビド、またはその他の、安定な二重環を形成するリビド。好ましくは半プロトン化流動脂族、そして好ましくはホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴホスフォリビド、グリコスフィンゴリビド（例えば、セセラブロンド、セラミドホリゲンチド、スルファチド、スフィンゴブラヌロゲン）、ゴンダリオンドまたはその他のグリコリビドまたは合成脂質、好ましくはジオレイル、グリノレイル、ジノレニール、ジノレミール、ジアラキドール、ジミストイール、ジバレルミドール、ジステアロイル、リン脂質または対応するスフィンゴシン誘導体、グリコリビドまたはその他のグリコリビドまたはジアルキル脂質、である請求項16に記載の脂質。

1.8. いくつかの末端活性物質を含む請求項15から17までのいずれか1項に記載の調剤。

19. 該末端活性物質が、ノニオン性、対イオン性、アニオン性またはカチオン性界面活性剤、特に、長鎖脂肪酸または長鎖脂肪醇アルコール、アルキルトリメチル

アモンニウム塩、アルキルスルフェート塩、コラー  
 ト、デオキシコラー、グリコデオキシコラー、  
 タウロデオキシコラー、塩、ドデシル、ジメチル  
 アミノキシド、デカノイル、またはドデカノイル-N  
 -メチルグルカミド [MEGA 10, MEGA 12]  
 N-ドデシル-N、N-ジメチルグリシン、3 (ヘ  
 キサデシルジメチルアンモニオ)-プロパン-スルホ  
 ノート、N-ヘキサデシル-スルホパタイン、ノナ  
 チレン-グリコール-オクタフルフェニルエーテル、ノナ  
 チレン-ドデシルエーテル、オクタエチレングリコ  
 ル-イソトリデシルエーテル、オクタエチレン-ドデ  
 シルエーテル、ポリエチレングリコール-20-ソルビタ  
 シモノラウレート (Tween 20)、ポリ  
 エチレングリコール-20-ソルビタン-モノオレ  
 ート (Tween 80)、ポリヒドロキシエチレン-セ  
 チルステアリンエーテル (セタクセタ Cetomac  
 rogen、クレモフォア Cremophor O、エマル  
 ジオン Emulgin、C1000)、ポリヒドロキシ  
 エチレン-4-ラウリルエーテル (Brij 30)、  
 ポリヒドロキシエチレン-23-ラウリルエーテル (B  
 rij 35)、ポリヒドロキシエチレン-8-ステア  
 レート (Myrij 45、クレモフォア AP)、ポリ  
 ヒドロキシエチレン-41-ステアレート (Myrij  
 52)、ポリヒドロキシエチレン-100-ステアレー  
 ト (Myrij 59)、ポリエチル化カステール

(クレモフォア E1), ポリエチキル化ハイドレート化カストール油、ソルビタンモノラウレート (アルラセル Arlace1 20、スパン Span 20)、特に好ましくは、デカノイル、またはドデカノイル-N-メチルグルカミド、ラウリルまたはオレオイルスルフェート塩、デオキシコル酸ナトリウム、グリコデオキシコル酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、エライジン酸ナトリウム、リノレン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ノナエチレンジシルーエーテル、ポリエチレン グリコール-20-ソルビタン-モノオレエート (ツイーン 80)、ポリヒドロキシエチレン-23-ラウリルエーテル (Brij 35)、ポリヒドロキシエチレン-4-オステアレート (Myfj 52) および/またはソルビタン-モノラウレート (アルラセル 20、スパン 20) およびリソホスホオリビド、例えばn-オクタデシレン (オレオイル)-D-グリセロホスファチジン酸、n-オスフォルグリセロール、またはn-オスフォルセリン、n-ジラウリル-D-グリセロホスファチジン酸、n-オスフォルグリセロール、またはn-オスフォルセリン、n-テトラデシルグリセロホスファチジン酸、n-オスフォルグリセロール、またはn-オスフォルセリンおよび対応するバルミトエーテル、エラიდイル、バクテイル、リソホスホオリビドである請求項15から18までのいずれか1項に記載の薬剤。

24. 末端活性物質と両親媒性物質、および親水性物質と薬剤とが、それぞれ別個に混合され、もし必要なら、溶液に溶解され、生成した混合物または溶液は次いで1つの産物に、特に機械的エネルギーの働きにより一体化されて担体粒子にされることを特徴とする請求項23に記載の方法。

25. 該両親媒性物質が、以上のようにまたは親水性液体、特に水、または極性溶液とともに溶液を仲介する溶液と非常に良く混和する生理学的に容認しうる溶液中に溶解されるように使用される請求項23または24に記載の方法。

26. 極性溶液が少なくとも1つの末端活性物質を含む請求項25に記載の方法。

27. 微小粒子の生成が、液体相への物質添加、逆相からの蒸発、インジェクションまたは逆相を用いて、攪拌、かきまぜ、ホモゲナイズ化、超音波処理、せん断、凍結および融解、または高圧または低圧ろ過等の機械的力により行われる請求項23から26までのいずれか1項に記載の方法。

28. 微小粒子の生成が、0.1から0.8 $\mu$ m、特に0.15から0.3 $\mu$ m、最も好ましくは0.22 $\mu$ mの孔径を有するフィルター媒体によるろ過により誘発され、いくつかのフィルターが同時に連続的に使用される請求項27に記載の方法。

29. 該薬剤の導入が少なくとも部分的に微小粒子の生

20. 薬剤として1から500 1、U. のインシュリン/m1、好ましくは20から100 1、U. のインシュリン/m1、および調剤中の担体物質の濃度が0.1から20重量%、特に0.5から15重量%、最も好ましくは2.5から10重量%である請求項15から19までのいずれか1項に記載の薬剤。

21. ホスファチジルコリンおよび/またはホスファチジルグリコールを両親媒性物質として使用し、そしてリソホスファチジン酸またはリソホスファグリコール、デオキシコラート、グリコデオキシコラート、またはコル酸塩、ラウレート、ミリスチート、オレエート、バルミトエレート、または対応ホスフェートまたはスルフェート塩、および/またはツイーンまたはMyfj-物質が末端活性物質として使用され、組み換えヒトインシュリンが好ましい薬剤である請求項15から20までのいずれか1項に記載の薬剤。

22. 調剤中の該微小粒子の粒径が、約50から約200nm、好ましくは約100から180nmの範囲である請求項15から21のいずれか1項に記載の薬剤。

23. 該リポソーム様微小粒子が、少なくとも1つの両親媒性物質、少なくとも1つの親水性液体、少なくとも1つの末端活性物質、そして少なくとも1つの抗凝薬系薬剤から製造され、これらはともに調剤を形成していることを特徴とする、抗凝薬系薬剤の非侵襲的適用のための処方用調剤方法。

或後に起こることを特徴とする請求項23から28までのいずれか1項に記載の方法。

30. リポソーム様微小粒子がこれらの適当な凍結物または凍結乾燥物からの適用直前に混合される請求項23から29までのいずれか1項に記載の方法。

## 作用物質投与用超微小高圧注射器

この発明は、両親水性分子から成る一層以下の被覆状外皮または両親水性キャリアーを特に有する作用物質投与用超微小高圧注射器であって、皮膚等の天然のスキン組織 (Barriere) や収縮組織 (Konstriktion) の内部もしくはこれらの組織を通して作用物質を輸送するための調整に関する。さらにこの発明は、この種の薬剤、特に抗糖尿病性作用物質、例えばインシュリンを非侵襲的に投与するための薬剤の製造法に関する。

作用物質の使用は、該物質の透過量が少な過ぎるスキン組織を通しておこなわれる態様に限定される場合がしばしばある。作用物質が皮膚を透過しない場合には、例えば、常用されている治療薬は経口投与されるか、または非経口投与 (静脈内、筋肉内、腰腰部) されなければならない。エアロゾルの肺内および鼻内投与、医薬の挿入、粘着剤用ゲルの塗布および眼科用薬剤の使用等の態様は特定の部位に限定され、全ての作用物質に適用されない。植物組織へ作用物質を取り込むことは、角皮のワックス層の存在によって、さらに制限される。

非侵襲性の作用物質が透過性スキン組織を通して投与できれば、多くの場合、好都合である。ヒトとその他の動物の場合、例えば、薬剤の経皮投与によって、投与さ

れた作用物質は腎臓管内での分解から保護され、その結果として、作用物質の体内配分が限定的におこなわれることがある。即ち、該投与法によって薬物動力学的調整と緊密かつ簡単な非侵入的処置が可能となる [カルツェル (Kargel K.) およびリートケ (Liedtke R.K.), Arznelz.Forsch./Drug Res. 第39巻、第1487頁～1491頁 (1989年) 参照]。植物の場合には、角皮を通る浸透性もしくは角皮内への浸透性の改良によって、作用物質の必要濃度を低下させ、機械的変化を有意に抑制することが可能となる [ブライス (Brice, C.B.) の論文、即ち、カッター (D.F. Collier)、アルビン (K.L. Alvin) 及びブライズ (C.B. Price) 編、「植物角皮」(アカデミックプレス、ニューヨーク)、第237頁～第252頁 (1981年) 参照]。

皮膚の透過性を適当な処理によって調整しようとする試みが既に多くなされている (例えば、カルツェルとリートケによる前記文献参照)。特に着目し得るものは、ジェットインジェクション [シジャク (Siddiqui) およびチェン (Chen), Crit.Rev.Theor.Drug Carrier.Syst., 第3巻、第195頁～第208頁 (1987年) 参照]、電場の印加 [ブルネット (Burnett) およびオンギピタナクル (Ongpidatnakul), J.Pharm.Sci., 第76巻、第765頁～第773頁 (1987年) 参照] または化学的添加剤、例えば、溶剤や界面活性剤等の添加である。水溶性作用物質 (ノラキシン) の皮膚内へ透

透性を高める目的で試験された多数の補助剤のリストは、例えば、アウングストらの研究論文 [Int.J.Pharm., 第33巻、第225頁～第234頁 (1986年) 参照] に含まれている。このリストには、非イオン性物質 (例えば長鎖のアルコール、界面活性剤、双生イオン性磷脂質)、陰イオン性物質 (特に脂肪酸)、陽イオン性長鎖アミン、スルホホキシドおよび種々のアミノ誘導体が含まれており、また、両性グリセレートやベタインも引用されている。しかしながら、このような状況にもかかわらず、作用物質の皮膚内への透過性の問題は依然として解決されていないか、もしくは十分には解決されていない。

作用物質の植物角皮の透過性を高めるための処置についての概要は、ブライスの前記論文に記載されている。今までのところ、化学的な透過促進剤を使用する場合には、該促進剤を作用物質含有混合物に添加することが通常おこなわれている。人間の皮膚の場合には、有機溶剤を用いて溶液の形態に調整した添加剤をあらかじめ時々塗布するだけである。このような使用形態は、従来から研究されかつ議論の対象となっていた添加剤の作用原理と関連がある。一般に、作用物質の促進された透過性は、一方では皮膚の柔軟化 (流動化) に基づくことから出発している [ゴールデン (Golden) ら, J.Pharm.Sci. 第76巻、第25頁～第28頁 (1987年) 参照]。(これには通則、皮膚の表面とその保護障壁組織の破壊が伴う

ので、望ましくない。) また、他方では、多くの作用物質は、添加した分子との長分子錯体の形態で皮膚を透過することが知られている [グリーン (Green) ら, Int.J.Pharm., 第48巻、第103頁～第111頁 (1988年) 参照]。

これらの異なった提案からは、ほとんど改良はもたらされていない。複数の研究者によって理論的に議論されている脂質塩基リソソームのキャリアーとしての経皮的な使用は、主として作用物質の速度に関する効果をおこなったものである [パテル (Patel), Bloch.Soc.Trans., 第609回ミーティング、第13巻、第513頁～第517頁 (1985年); メツァイ (Mezei), M.Top.Pharm.Sci., (Proc. 45th Int.Congr.Pharm.Sci.F.I.P.), 第345頁～第358頁、エルセヴィア、阿姆斯特ダム、1985年]。即ちこの議論は、この明細書において説明するように、皮膚を全くもしくは極めて不十分にしか透過しない従来の脂質小胞の使用に関するものである。日本国特許公開公報第271204号 (1986年) においても、類似の意味においてリソソームを使用する問題が取り上げられている。この場合には、作用物質の安定性を高める処置としてヒドロキノン-グルコシドが使用されている。

従来の経皮投与用薬剤はたいていの場合、殺菌的に使用されている。リソソーム含有薬剤の場合がこれに該当する。この種の薬剤は少量の親油性作用物質と若干の皮

凍流動化添加剤を含有する。これらの成分によって、調剤の薬物動力学的特性の限定的な調整が保証される。この改良法として、作用物質を保有する脂質小胞を、経皮パッチ(Patch)の形態のゲル形成材と併用することが提案されている(WO 87/1938A1)。この方法によれば、作用時間は長くなるが、作用物質の透過能を高めることはほとんどできない。脂質小胞と共に、透過促進性のポリエチレングリコールと脂肪酸を多量に併用することによって、リドカイン保有キャリアーを用いる局所的な麻酔消失が達成されている[ゲスフェスおよびメツァイ、Anesth. Analg.、第67巻、第1079頁〜第1081頁(1988年)査読]。もっとも、このような効果は、吸破後の投与の後、数時間して初めてあらわれるものであり、その規模も小さい。

本発明者は、特別な配合方法を採用することによって、ゲスフェスとメツァイの結集を大幅に改良した。このキャリアー製剤には、凍結処理に付された洗浄剤保有脂質小胞(リポソーム)と共に、最適量の脂質/界面活性剤[1〜40/1(重量上は訳4/1の場合が多い)]が配合される。これらの結集は、リポソームの製造に関する独出特許出願P40 283 043に関連する独出特許出願P40 283 043の基盤となっている。

驚くべきことは、この明細書に記載される特別な特性によって特徴づけられるキャリアーが、透過障壁を透過するのに通じていることが本発明者によって究明され

たことによって解決された。

好ましい実施態様は従来クレームに記載する。

本発明によるトランスフェルソームは少なくとも二つの基本的特性において、従来の局所投与用リポソームおよびその他のキャリアーと区別される。第一にトランスフェルソームは、オイルを含む任意の両親和性化合物から構成されることができる。第二に、トランスフェルソームは任意の方法によって製造することができるが、それらの透過能は製造法によって左右されない。第三に、従来の皮膚投与に最適化リポソームの透過能は、脂質/界面活性剤の最適重量比(1/1〜1〜40/1)に基づくものであるが、トランスフェルソームには、主として十分な透過能をもたらす一定の弾性が要求されるだけである。キャリアーのこの特性が下面活性物質の使用によって保証されるならば、系中の界面活性物質の全必要量は、 $1/\sqrt{0.1}$ 以下(典型的な界面活性剤の場合は $1/\sqrt{0.1} \sim 1/0.1$ )の場合に相当する。従って、トランスフェルソームの作用範囲は、従来の限界値の約数パーセント広がる。

トランスフェルソームは少なくとも二つの理由から、ミセル型のキャリアー配合剤から区別される。第一に、トランスフェルソームは過潤、ミセルよりも大きいので、異なった拡散則に従う。第二に、より重要なことであるが、比較し得るトランスフェルソームは典型的には親水性の核(小胞の内部)を有しており、核内には、ほと

た。この種のキャリアー【以下、これをトランスフェルソーム(Transfersome)という】の主要な要件は、障壁(例えば、皮膚)を収縮して透過するのに十分な弾性を該キャリアーが有していることである。キャリアーの周辺弾力が10ピコニュートン以下の場合、ホスファチジルコリンとナトリウムコラトールから成るトランスフェルソームに対してはこの要件は満たされる。脂質の値が、使用される脂の系に対してとも適用される。投与後にそれ自体が適度勾配を有するキャリアーは特に有用である。何故ならば、この場合には、この種のキャリアーは透過障壁を自発的に貫通する傾向を有するからである。

本発明の一つの課題は、障壁の透過かつ有効な透過及び収縮を可能にする、種々の作用物質や他の物質用の新規な製剤を提供することである。

本発明の別の課題は、ヒトもしくは動物の皮膚層または植物の表皮層を通して作用物質を輸送する新規な製剤であって、作用物質の作用部位での改良された作用を可能にする製剤を提供することである。

本発明のさらに別の課題は、抗癌剤作用物質、特にインシュリンを非侵襲的に投与するための製剤であって、治療上十分かつ再現性の良い改良された作用物質の投与を可能にする製剤を提供することである。

本発明のさらに別の課題は、この種の製剤の製造方法を提供することである。

これらの課題は、後述する独立のクレームに記載の特

んと任意の水性物質を封入して透過障壁を通過させることができる。同時に、トランスフェルソームは両親和性化合物および親油性物質の輸送にも通じている。

キャリアーが十分に変形できず、その透過能を界面活性物質(末端活性添加剤)の添加によって得なければならない場合、キャリアーの可溶化に必要な該物質の濃度は0.1〜9.9%にするのが好ましい。最適濃度は目的や作用物質の種類によって左右されるが、多くの場合は1〜8.0%、特に1.0〜6.0%、最も好ましくは2.0〜5.0%である。

新規なトランスフェルソームは、ほとんど任意の透過障壁物を通して作用物質を輸送するための、例えば、経皮的薬剤投与に有用である。トランスフェルソームは水溶性もしくは脂溶性の作用物質を輸送することができ、それらの組成、投与量及び形態に応じて、浸透距離を適宜調整することができる。キャリアーをトランスフェルソームにする特別な特性は、脂質小胞および他の両親和性凝集体によってもたらされる。

トランスフェルソームを用いることによって、作用物質分子の大部分が障壁、例えば皮膚を透過するだけでなく、組織の奥深く浸透して全身的な活性作用を発揮すること、本発明によって初めて明らかにされた。トランスフェルソームは、例えばポリビニルピロリドン分子を、透過促進性の無機物質を用いる従来法の場合よりも、1000倍効率よく皮膚を透過させる。トランスフェル

フォームを用いて取り込まれる物質は、ヒトの場合、生物学的もしくは治療的に發揮し得る最大のほぼ100%を發揮することができるが、従来は、このような効果は、注射を用いる注入法によって達成されていたものである。

驚くべきことには、これらの新規な作用物質キャリアーを使用することにより、注射もしくはその他の随時的処置を伴うことなく、抗糖尿病薬剤を皮膚を通して血中へ送り込むことができることが判明した。インシュリンをトランスフェルフォームを用いて投与する場合には、体が所定の部位に経皮的に投与されるインシュリン分子の50%以上が通常は血中へ送り込まれ、多くの場合は90%以上が血中に送り込まれる。従って、皮膚に塗布されるインシュリン保有トランスフェルフォームは、インシュリン層の注射法に十分に代替しうる。

従って、本発明によれば、タイプ1の糖尿病を痛みを完全に伴わず、非侵襲的に簡単な方法によって治療する方法が見出された。トランスフェルフォームは単独または任意の配合製剤と組み合わせ、急性およびまたは慢性的の糖尿病の問題のない処置に使用することができる。

本発明によるキャリアーは1種もしくは複数種の物質から形成させることができる。多くの場合は、1種もしくは複数種の基材物質、1種もしくは複数種の界面活性物質および作用物質からなる混合物が使用される。最適な基材物質は脂質およびその他の両親媒性化合物であり、好ましい界面活性物質は界面活性剤または適当な希釈で

ある。これらの成分は作用物質と一定の割合で混合される。この混合割合は、選択されるこれらの成分の種類および濃度によって左右される。1種もしくは複数種の製剤成分は、例えば、即座のおよび/またはその場で化学的もしくは生化学的な変化によって、後から界面活性を有するようになってもよい。

トランスフェルフォームは、種々の作用物質を透過障壁を通して輸送するのに一般的に利用し得る優れた方法を提供する。新しく見出されたこのキャリアーは、ヒトおよび動物用の薬剤、皮膚病、化粧品、生物学、生物工学、農業工学およびその他の分野において利用するのに適している。

透過障壁の透過の際、および/または該障壁内における適度均配の作用によって移動もしくは拡散して作用物質を輸送し得る機能によって特徴づけられる本発明によるキャリアーはトランスフェルフォームに包含される。

この種の作用物質キャリアーは、モノ分子集合体もしくはヘテロ分子集合体またはポリマーであるのが好ましい。本発明によるキャリアー集合体は数種類にわたる同一もしくは異なる分子から構成され、これらの分子は物理化学的、物理的、熱力学的および多くの場合は機能的に一つのユニットを形成する。この種の集合体としては、ミセル、デキサスミセル、微小嚢(ナノエマルジョン)、ナノ粒子、小嚢または部分エマルジョン等が例示される。集合体の構成部分は相互に非共有的に結合していてもよ

い。キャリアーの最適な大きさは障壁特性の機能であり、キャリアー(表面)の弾性、電荷、易動度(動特性)および極性(親水性)によって左右される。トランスフェルフォームの好ましい大きさは10~100、000nmである。

皮膚科的用途の場合、キャリアー粒子もしくは小嚢の好ましい大きさは100~10000nm、さらに100~400nm、特に、100~200nmである。

植物に適用する場合、キャリアーの投与は比較的小さく、好ましくは、直径500nm以下である。

(定義)

## 脂質

本発明で意味する脂質とは、脂肪または脂肪性物質と同様の特性を持つ物質である。一般に、この型の分子は長い非極性部分(鎖、X)を持ち、大部分で、水溶性、極性、親水性基、いわゆるヘッドグループを持つ。これらの物質の基本的構造式を以下に示す。



式中、nは1またはそれより大。n=0の物質は非脂性物質と呼ばれ、n>1のものは極性脂質と呼ばれる。本明細書においてグリセリド、グリセロリン脂質、グリセロホスフォリリド、グリセロホスフォノリド、スルホリリド、スフィンゴリド、イソプレノイリド、ステロイド、ステリンまたはステロールおよびカルボハイドレート残基を含む脂質のような全ての両親媒性

物質を単に脂質という。

例えば、ホスフォリリドは、式(2)で表される化合物である。



式中、nとR<sub>4</sub>は、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が水素、ヒドロキシ基または短鎖アルキル残基となりえないのを除き、式(8)と同じ意味であり；ほとんどの場合、R<sub>4</sub>は水素原子またはヒドロキシ基である。加えて、R<sub>4</sub>は3つの短鎖アルキルアンモニウム残基、例えば2-トリメチルアンモニウム、またはアミノ脂質短鎖アルキル、例えば、2-トリメチルアンモニオエチル(コリン)、で置換された短鎖アルキル基であり得る。

脂質は好ましくは式(2)に対応する全ての物質であり、ここにn=1、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はヒドロキシアルキル、R<sub>3</sub>は水素原子およびR<sub>4</sub>は2-トリメチルアンモニオエチル(最後の化合物はホスファチジルコリン・ヘッドグループに相当)、2-ジメチルアンモニオエチル、2-メチルアンモニオエチルまたは2-アミノエチル(ホスファチジルエタノールアミン・ヘッドグループに対応)である。

この種の脂質は、例えば天然基のホスファチジルコリン(以前はレシチンとも呼ばれた)である。これは、例えば、卵(その場合はアラキドン酸に富む)から、大豆(1-18に富む)から、ココナツ(飽和鎖に富む)、オ

リーブ（1不飽和鎖に富む）、サフラン、紅花およびひまわり（ $n-6$ リノレン酸に富む）、あまに油（ $n-3$ リノレン酸に富む）から、鯨油（1不飽和  $n-3$  鎖に富む）から、まつよい摩またはサクラ草（ $n-3$  鎖に富む）、その他から得ることができる。好ましい天然のホスファチジルエタノールアミン（以前はセファリンとも呼ばれた）はしばしば卵または大豆から得られる。

さらに好ましい脂質は、合成ホスファチジルコリン（式（2）の  $R_4$  は2-トリメチルアンモニオエタニルに对应）、合成ホスファチジルエタノールアミン（ $R_4$  は2-アミノエタニルと同一）、合成ホスファチジン酸（ $R_4$  は水素）またはこれらのエステル（ $R_4$  は例えば、メチルまたはエチルのような短鎖アルキルに对应）、合成ホスファチジルセリン（ $R_4$  は1-または2-セリンに对应）、または合成ホスファチジル（ホリ）アルコール、例えばホスファチジルグリセロール（ $R_4$  は1-または2-グリセロールと同一）。この場合、 $R_1$  と  $R_2$  は、同一のアシルオキシ残基、例えば、ラウロイル、オレイル、リノイル、リノレノイルまたは、アラキノイル、例えばガラウロイル、ジミリスチル、ジパルミトイル、ジステアロイル、ジアラキノイル、ジオレイル、ジリノイル、ジリノレノイル、またはジアラキノイルホスファチジルコリンまたは1-エタノールアミン、または異なるアシル残基、例えば  $R_1$  = パルミトイルおよび  $R_2$  = オレオイル、例えば1-パルミトイル-2-

オレオイル-3-グリセロホスファチジルコリン；または異なるヒドロキシアルキル残基、例えば  $R_1$  = ヒドロキシパルミトイルおよび  $R_2$  = ヒドロキシオレオイル；またはこれらの混合物、例えば、 $R_1$  = ヒドロキシパルミトイルおよび  $R_2$  = オレオイルその他、 $R_1$  はまたアルケニルを有することができ、そして  $R_2$  は同一のヒドロキシアルキル残基、例えばチトラダシルヒドロキシまたはヘキサデシルヒドロキシ、例えば、ジチラダシルまたはジヘキサデシルホスファチジルコリンまたは1-エタノールアミンである、 $R_1$  はアルケニル、 $R_2$  はヒドロキシアルキル、例えば、ブスマロゲン（ $R_4$  = トリメチルアンモニオエタニル）であってもよく、または  $R_1$  はアシル、例えばミリスチル、またはパルミトイル、および  $R_2$  はヒドロキシ、例えば天然または合成のリソホスファチジルコリンまたはリソホスファチジルグリセロールまたはリソホスファチジルエタノールアミン、例えば1-ミリスチルまたは1-パルミトイルリソホスファチジルコリンまたは1-ホスファチジルエタノールアミン； $R_2$  はしばしば水素である。

本発明の有利な脂質はまた式（2）の脂質であり、ここに  $n=1$ 、 $R_1$  はアルケニル残基、 $R_2$  はアシルアミド残基、 $R_3$  は水素原子として  $R_4$  は2-トリメチルアンモニオエタニル（コリン残基）である。この種の脂質はスフィンゴミエリン（sphingomyelin）なる間で知られている。

さらに適当な脂質は、リソホスファチジルコリンの類似体、例えば1-ラウロイル-1, 3-ビスプロパジオール-3-ホスホリルコリン、モノグリセリド、例えばモノオレフィンまたはモノミリスチン、セレブロシド、ガングリオシドまたは、3位に、遊離のまたはエステル化されたホスホリルまたはホスフィノ基またはホスフィノ基を有しないグリセリドである。かかるグリセリドの一例は、庄重にアシルまたはアルケニル基を有する、ジアシルグリセリドまたは1-アルケニル-1-ヒドロキシ-2-アシルグリセリド、これらの中の3-ヒドロキシ基は次いで前記カルボハイドレート残基、例えばモノガラクトシルグリセロール中のガラクトシル残基、の1つとエーテル結合する。

好ましいヘッドまたは鎖グループの性質を持つ脂質はまた、例えばホスホリルパーゼ（例えばホスホリルパーゼ A1, A2, B, C, そして特に D）、不飽和脂肪酸、エロンゲラーゼ、アシル転移酵素、その他を用いて、天然または合成の前駆体から生化学的に合成することからできる。

さらに適当な脂質は、生物学的膜中に見いだされる全脂質であり、クロロホルムのような非極性有機溶媒で抽出することができる。前記の脂質に加えてこの型の脂質はまたステロイド、例えばエストラジオール、またはステチン、例えばコレステリン、ベータ-システチン、デスモステリン、7-ケート-コレステリンまたはベータ

-コレステタノール、脂溶性ビタミン、例えばレチノイド、ビタミン、例えばビタミン A<sub>1</sub> または A<sub>2</sub>、ビタミン E、ビタミン K<sub>1</sub> または K<sub>2</sub> などのビタミン K<sub>1</sub>、またはビタミン D<sub>1</sub> または D<sub>3</sub> その他を含む。

末端活性物質（Edge active substances）

本発明の末端活性物質は、末端、突出または相対的に強くカーブした表面を形成する阻体系の能力を付与し高めることができる全ての物質である。この能力は脂質構造中、例えば膜、に空隙を形成する能力を有しており、より高度な域で可溶化（lysis）を誘発する。

より厳密にいうと、全てのかかる物質は、分子の極性および非極性部分の間の末端にまたはその近傍に、および/または超分子集合の極性および非極性部分の間の末端にまたはその近傍に、果する傾向を示すものは末端活性性であると考えられ、従って末端および/または強いカーブの表面の形成のための自由エネルギーを低下させる。全ての界面活性剤および多くの界面活性剤、非対称そして従って両親媒性の分子またはポリマー、例えば多くのオリゴおよびポリカルボハイドレート、オリゴおよびポリペプチド、オリゴおよびポリヌクレオチドまたはこれらの誘導体もこの範疇に入る。

使用する溶媒、界面活性剤、脂質もしくは作用物質の境界活性は、個々の分子の有効な相対的親水性/疎水性によって左右されるが、そのその他の成分や境界条件（温度、塩含有度、pH値等）の選択にも依存する。膜

水性残基の疎水性を弱める官能基、例えば二重結合は境界活性を高める。疎水性残基、例えば芳香族残基の延長もしくは該残基への大きな置換基の導入は境界活性を低下させる。一定の疎水性残基化合物の場合、隣接基中の同電基もしくは極性の強い基は、通常は該分子境界の増大に寄与する。親油性および、または両親媒性の系成分間の直接結合は逆の作用をもたらす。

ある濃度域でのみある程度末端活性の溶剤としては、単純な、特に短鎖の、アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロペン-1-オール（アリアルコール）、n-ブタノール、2-ブテン-1-オール、n-ペンタノール（アミリアルコール）、n-ヘキサノール、n-ヘプタノール、n-オクタノール、およびn-デカノール；さらに、イソプロパノール、イソブタノールまたはイソペンタノールが含まれる。高級アルコールはより有効で、例えば、エタジオール（エチレンジグリコール）、1、2-プロパンジオール（プロピレンジグリコール）、1、3-プロパンジオール、1、3-ブタンジオール、2、3-ブタンジオール、プロパントリオール（グリセロール）、n-ブテン-1、4-ジオール、1、2、4-ブタントリオール、1、3、4-ブタントリオール、1、2、3-ブタントリオール、ブタンテトラオール（エリスリトール）、2、2-ビス（ヒドロキシメチル）1、3-プロパンジオール（ペンタエリスリトール）、2、4-ペンタンジオール

およびその他のペンタジオールまたはペンテンジオール、1、2、5-ペンタントリオールおよびその他のペンタントリオールまたはペンテントリオール、ペンタンテトラオール、1、2、6-ヘキサントリオールおよびその他のヘキサントリオール、ヘキサントラオールおよびペンタオール、ヘプタンジオール、トリオール、テトラオール、ペンタオールおよびヘキサオール、1、4-ブタンジオール-ジグリシジルエーテル、等である。短鎖、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-、およびヘキサ-オキシエチレンジグリコールおよびエチレンジグリコールも本発明に種族アルコール、例えばペンジルアルコール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、3-、4-、5-シクロヘキサノール、シクロヘキシルアルコール、アリアルアルコール、例えばフェニルエタノール等とともに適当である。本発明に使用しうる末端活性溶剤は、さらに短鎖アシル-、アルキル-、アルケニル、ヒドロキシアルキル-、アルケニルオキシ-とともに異なる酸および塩基のアルール誘導体、例えば酢酸、乳酸、プロピオン酸、ブチノン酸、ペンテン酸その他、多くのアミノ酸、安息香酸、リン酸および酸、の、アミン、アミン、グリシン、その他の、誘導体、ただしこれらが受容できないほどに薬物分子および団体のものとまぎら化学的性質を過ぎない場合である。ノニオン性末端活性物質は、少なくとも1または多くの場合いくつかの強親水性基と、少なくとも1またはいく

つかの相対的に疎水性の非水性残基を有する物質である。ノニオン性末端活性物質は対イオン性または真に非イオン性でありうる。電荷または末端活性のないものは、例えば基本式(3)の脂質性物質である。



式中、X、Y、およびZは異なる極性（親水性）または非極性（疎水性）基であって、分子全体に両親媒性を与える。Zは主に水溶性残基で、i、j、k、lおよびmは0に等しいかそれより大である。R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は2つの任意の残基であり；第1のものは多く極性または非常に短く；第2のものは非極性である。

かかる物質中の残基R<sub>1</sub> またはXは、しばしば8-24炭素原子のアシル-、アルキル-、アルケニル-、ヒドロキシアルキル-、ヒドロキシアルケニル-、またはヒドロキシアシル-基を表す。非常にしばしば、n-ヘキサシル、n-ヘプタシル、n-オクタシル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-テトラデシルまたはn-オクタデセノイル、n-ヘキサデシル、n-ヘキサデセノイル、n-オクタデシル、n-オクタデセノイルおよびn-オクタデセンジエニル、n-オクタデセンジエニル、等が使用される。

ソルビトールは残基Zの1つの可能な例である。(X<sub>1</sub> - Y<sub>1</sub>) はポリエーテル、ポリオキシアルケン、例えばポ

リオキシエチレン、ポリアルコール、例えばポリグリコール、またはポリエーテルでありうる。(X<sub>1</sub> - Y<sub>1</sub>) は主に1-20として非常にしばしば2-10単位を含む、例えばエチレンジグリコール、ジ-およびトリグリコール（オリゴグリコール）またはポリエチレンジグリコールである。

式(3)の簡単な物質において、残基R<sub>1</sub> またはR<sub>2</sub> はしばしばアルキル-、アルケニル-、ヒドロキシアルキル-、アルケニル-ヒドロキシ-またはヒドロキシアシル-基で1-24の炭素原子を持つ。非常に好ましいのはn-ドデシル（ラウリルエーテル）、n-テトラデシル（ミリスティルエーテル）、n-ペンタデシル（セチルエーテル）、n-ヘキサデシル（バルミトールエーテル）、n-オクタデシル（ステアロイルエーテル）、n-テトラデセノイル（ミリスチレオイルエーテル）、n-ヘキサデセノイル（バルミトレオイルエーテル）等の物質である。これらが利用容易なことから、他になくて以下の物質がしばしば使用される：4-ラウリルエーテル（B r i j 30）、9-ラウリルエーテル、10-ラウリルエーテル、23-ラウリルエーテル（B r i j 35）、2-セチルエーテル（B r i j 52）、10-セチルエーテル（B r i j 56）、20-セチルエーテル（B r i j 58）、2-ステアリルエーテル（B r i j 72）、



10-ステアリル-エーテル (B r i j 76)、20-ステアリル-エーテル (B r i j 78)、21-ステアリル-エーテル (B r i j 721)、2-オレオイル-エーテル (B r i j 92)、10-オレオイル-エーテル (B r i j 96) および 20-オレオイル-エーテル (B r i j 78)、これらの名称で数値が増加するのはヘッドグループ長の増加を示す。この間の適当な物質はゲンナポール (GENAPOLE)、テシット (TESIT) およびルブロール (LUBROL) の名で商品化されている。

この目的に適当なエーテル型の最も普通の非イオン性物質の中では、Myrj 45 の産種の物質例えばポリオキシエチレン (8)-ステアレート (Myrj 45)、ポリオキシエチレン (20)-ステアレート (Myrj 49)、ポリオキシエチレン (30)-ステアレート (Myrj 51)、ポリオキシエチレン (40)-ステアレート (Myrj 52)、ポリオキシエチレン (50)-ステアレート (Myrj 53)、ポリオキシエチレン (100)-ステアレート (Myrj 59)、等である。さらなるこれらの類の製品はシラノール (C i r a n o l) A L N なる商標で販売されている。一般的なポリオキシエチレン-アルキルアミドは、例えば商標アトプラス (A t p l u s) なる界面活性剤である。

式 (3) の非イオン性末端活性物質の他の重要な特別の型は、最もしばしば異なって残基  $R_1$  の位置にヒドロキ

シ基をおよび残基  $R_2$  の位置に芳香原子を含む。残基 X と Z はしばしばアルコキシルまたはアルケノキシ、また原則として、アルコキシル、ヒドロキシル、アルケニルまたはヒドロキシアルキル-基で 4-100 炭素原子である。残基 Y も、しばしばアルコキシル、アルケノキシ、ヒドロキシル、アルケニル、ヒドロキシ、アルケニルまたはヒドロキシアルキル-基で、その 1 つはしばしば分枝しそして 1 つのメチル-またはエチレン-側鎖を有する。多分、この類の末端活性物質で最も広く使用されているのは、プルロニク (P l u r o n i c) なる商標で上市されている界面活性剤である。さらに、非イオン性末端活性物質の非常に一般的に使用されている特別な型は、“ツウィーン” (T W E E N) なる商標で販売されている。この物質の類の環状部はしばしばトリビートル環である。残基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  はしばしば、アルコキシルまたはアルケノキシ、そしてより一般にポリエーテル、ポリオキシアルケン、例えばポリオキシエチレン、ポリアルコール、例えばポリグリコール、またはポリエーテル型である。これらのいくつかの類は非毒性でありものである、例えばアルキル、アルケニル、アルケニル、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルケニル、またはヒドロキシアルケン-基で 8-24 炭素原子である。もし  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  または  $R_4$  の残基のいずれかが非毒性でないとき、分枝の側鎖の 1 つまたは末端の 1 つが疎水性でなければならない。

ツウィーン型の物質の類は非常にしばしばポリオキシエチレン類である。これらは主に 1 つの末端水素原子そしてより常にメトキシ基を含む。1 つのポリオキシエチレン類は、しかし、好ましくはアルキル、アルケニル、アルケニル、ヒドロキシルアルケニル、ヒドロキシアルケニルまたはヒドロキシアルケン-基で 4-24、そして特に 12-18 の炭素原子に相当する疎水性残基を含む。

“トリトン” (T R I T O N) なる商標で販売されている末端活性物質はまた本発明に有用である。

ポリアルコール残基  $R_1$  は最もしばしばエステル化されるかまたはエーテル化される。しかしながらある場合にはそれらはまた置換原子を通じて疎水性鎖に結合することができる。それらは非常にしばしばエチレングリコール、グリセロール、エリスリトールまたはペンタエリスリトール、例えば、1-アルケニル、1-アルケノイル、1-ヒドロキシアルケン-グリセロール、または対応する 1、2、または 3、3-ジグリセリド (例えば、1-アルケニル、2-アルケニル、1-アルケニル、2-アルケニル、1-アルケニル 1、2-アルケニル、1-アルケニル、2-アルケニル、1-アルケニル、2-ヒドロキシアルケニル、1-ヒドロキシアルケニル、2-アルケニル、1-アルケニル、2-ヒドロキシアルケニル、1-ヒドロキシアルケニル、1-アルケニル、2-ヒドロキシアルケニル、1-ヒドロキ

シアルケン、3-アルケニル、1-アルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、1-アルケニル、1-ヒドロキシアルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-ヒドロキシアルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-ヒドロキシアルケニル、3-アルケニル、1-アルケニル、3-ヒドロキシアルケン-または 1-ヒドロキシアルケン、3-アルケニル) の付加物である。グリセロールは、他のオリゴまたはポリアルコール、例えばエリスリトール、ペンタトリオール、ヘキサトリオール、オクタオールまたはペンタオール、その他、によって置換されることができ、広い範囲の結合の可能性をもたらす。Z または  $R_2$  は、さらに 1 またはそれ以上 1-10、好ましくは 1-6、最もしばしば 1-3 のカルボヒドレート残基またはそれらの誘導体を含むことができる。本明細書においてカルボヒドレート残基とは、前記した意味を有し、そしてアルファまたはベータおよび 1-または D-アロシド、-アトロシド、-フコシド、-フランドロ、-ガラクトシド、-ガラクトビラノシド、-グルコシド、-グルコビラノシド、-ラクトビラノシド、-マンノシド、-マンノビラノシド、-プサイコシド、-ソルボシド、-タガトシド、-タロシド；ジサカライドのしばしば使用される誘導体は、L-または D-マルトビラノシド、-マルトンド、-ラクトシド、マルト-または-ラクト

ビオチンである。；マルトトリオースまたはテトラオースの対応する誘導体もまた有用である。

カルボヒイドレート残基もまた酸置換原子を含むことができる、例えばベーターールまたはD-チオグルコピラノシドまたはチオグリコシドである。

双性イオン性界面活性剤は、例えば、(3-(3-コラミドプロピル)-ジメチリアンモニオ)-1-プロパンスルフォネート (CHAPS) および (3-(3-コラミドプロピル)-ジメチリアンモニオ)-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルフォネート (CHAPS O) または N-オクタール-N, N, -ジメチル-1, 3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (ラウリル-スルフォベタイン)、N-テトラデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (ミリスチル-スルフォベタイン)、N-ヘキサデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (パルミチル-スルフォベタイン)、N-オクタデシル-N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (ステアリン-スルフォベタイン)、N-オクタデセノイル-N, N, -ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルフォネート (オレイル-スルフォベタイン) その他の、スルフォネート基を含む物質である。

双性イオン性界面活性剤はまた、構造式(4)の物質である。



式中、nは0または1である。側鎖R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>の1つは1つのアルル、アルキル、アルケニル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニルまたはヒドロキシアルル、またはアルコキシ類で、それぞれ8-24の炭素原子を有している。他方の残基は水素、水酸基または短鎖アルキル残基に対応する。

R<sub>3</sub>は通常は、水素原子または短いアルキル鎖を表す。Xは最もしばしばアニオン性で、例えば、リン酸基またはスルフェート残基中である。ここにR<sub>4</sub>は、分子全体が双性となるように、カチオン性である。最もしばしば、アンモニオ-アルキル誘導体、例えば、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノールアミン、ヘキサノールアミン、ヘプタノールアミンまたはオクタノールアミン、N-メチル、N, N-ジメチル、またはN, N, N-トリメチル-アンモニオ-アルキル、N-エチル、N, N-ジエチル、またはN, N, N-トリエチル-アミノ-アルキル、非対称N-アルキル、例えばN, N-メチル-エチル-アンモニオ-アルキル、または対応するヒドロキシアルキル物質が、時によると置換体として、使用される。(これらの確型とともに全ての生物学的双性イオン性ナソリドの単鎖(リ

ソ)誘導体(プレートット(Platelet)-活性化因子およびその類似体)はまたこの範疇に含まれる。R<sub>4</sub>はまた、アミノ糖またはその1つの誘導体のような、正荷電カルボヒイドレート残基であってもよい。R<sub>4</sub>とXは、さらに、位置を交換する事ができる。

イオン末端活性物質は、少なくとも1つの正または負の荷電、および少なくとも1つの其水溶性のセグメントを有するいかなる物質であってもよい。この種のアニオン性物質は、いくつかの電荷を有してもよいが、負の合計電荷を有さなければならない。カチオン性物質の合計荷電は正でなければならない。アニオン性末端活性物質は、例えば構造式(5)で表される物質である：



式中、R<sub>1</sub>は有機炭化水素残基、これはまた置換されていてもよく、そしてG<sup>+</sup>は一価の対イオン、主にはアルカリ金属カチオン(リチウム、ナトリウム、カルウム、ルビジウム、セシウム等)、アンモニウムイオンまたは低分子量テトラアルキルアンモニウムイオン、例えばテトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウム等である。

式(5)のアニオン性界面活性剤中の炭化水素残基R<sub>1</sub>は、しばしば直鎖または分岐したアルル、アルキルまたはアルケニル、またはそれらの炭化されたまたは水

素化された誘導体である；残基R<sub>1</sub>はまた1つまたはいくつかの環状のセグメントを含むことができる。

R<sub>1</sub>鎖はしばしば6-24、さらに10-20、そして最もしばしば12-18の炭素原子を含んでいる。；もし不飽和の場合には、1-6、そしてさらにしばしば1-3の二重結合を、n-3-またはn-6-位に有する。

以下の水酸化アルキル鎖は本願の目的に好適である：n-ドデシルヒドロキシ(ヒドロキシラウリル)、n-テトラデシルヒドロキシ(ヒドロキシミリスチル)、n-ヘキサデシルヒドロキシ(ヒドロキシセチル)、n-オクタデシルヒドロキシ(ヒドロキシステアリル)、n-エイコシルヒドロキシまたはn-ドコシルヒドロキシ。ヒドロキシアルキル鎖の中では、ヒドロキシラウリル、ヒドロキシミリスチル、ヒドロキシパルミットル、ヒドロキシステアロイル、エイコシルヒドロキシまたはドコシルヒドロキシが特に記載するに値する；ヒドロキシアルケニル残基において特に興味あるものは、ヒドロキシデセン、ヒドロキシテトラデセン、ヒドロキシヘキサデセン、ヒドロキシオクタデセン、ヒドロキシエイコセン、ヒドロキシドコセン、最も注目されるものは、9-シス、12-ヒドロキシオクタデセン(リンノレニン)または9-トランス、12-ヒドロキシ-オクタデセン(リシノライゾル)、11-シス、8-シス、11-シス、14-シス、15-ヒドロキシエイコサテトラエンル



カリウムが最も一般的対イオンである。

サポニンと同様、カリウイオンのようなデジトニンは、コール酸誘導体と同様のそれらの塩に基本構造を持っている；このため、それらも本発明の末端活性物質として使用しうる。

リン酸含有アニオン性末端活性物質の基本式を以下に示す：



式中、 $n$  は0または1、連鎖  $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  の1つは水素、水酸基または短鎖アルキル残基を含む；他方は、8-24の炭素原子を有する、アルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニルまたはヒドロキシアルケニル（またはアルケニル-アルコキシー、アルケニルオキシ、またはアシルオキシ残基）である。

$\text{R}_1$  残基は、通常は、水素原子または炭素原子5つ以下のアルキル鎖を表す。

$\text{R}_2$  は、アニオン性酸基または水酸基；8炭素原子までのアルキル鎖または12炭素原子までの他のカルボハイドレート残基と同様にあられ得る。もし  $\text{R}_2$  とともに  $\text{R}_1$  が水素および/または水酸基の場合には、ステロイド残基、砂糖誘導体、アミノ基を含む鎖、その他かまたあられ得る。アルキル残基も置換され得る。

ほとんどの場合、この残基は、直鎖または6-24の分岐アルキルまたはアルケニル鎖で、非常にしばしば10-20、特に12-18の炭素原子、そして  $n=3$  または  $n=6$  位における1-6、特にしばしば1-3の二重結合を有する。

非常に好適なアルキル残基  $\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  は、例えば  $n$ -ドデシル、 $n$ -テトラデシル、 $n$ -ヘキサデシル、 $n$ -オクタデシル、 $n$ -エイコシルまたは  $n$ -ドコシル鎖である。 $n$ -ノニル、 $n$ -ウンデシル、 $n$ -トリデシル、 $n$ -ペンタデシル、 $n$ -ヘプタデシルおよび  $n$ -ノナデシルはしきながら同様に有用である。 $\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  位のアルケニルは好ましくは、9-シス-ドデセニル（ラウロイル）、9-シス-テトラデセニル（ミリスチル）、9-シス-ヘキサデセニル（パルミトレイル）、6-シス-オクタデセニル（ペトロセリニル）、6-トランス-オクタデセニル（ペトロセライジニル）、9-シス-オクタデセニル（オレイル）、9-トランス-オクタデセニル（エライジニル）、11-シス-オクタデセニル（パセニル）、9-シス-エイコセニル（ガドレイニル）、13-シス-ドコセニル、13-トランス-ドコセニルまたは15-シス-テトラコセニル等である。本発明に使用しうる高級不飽和アルケニルは、それらの中で：9-シス、12-シス-オクタデセンジエニル、9-トランス、12-トランス-オクタデセンジエニル、9-シス、12-シス、15-シス-オク

この種類の最も好ましい界面活性剤は： $n$ -テトラデシル（ミリスチル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -ヘキサデシル（ミラミチル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -オクタデシル（ステアシル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -ヘキサデシレン（パルミトレイル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -オクタデシレン（オレイル）-グリセロ-ホスファチジン酸、 $n$ -テトラデシル-グリセロ、ホスフォグリセロール、 $n$ -ヘキサデシル-グリセロホスフォグリセロール、 $n$ -オクタデシレン-グリセロホスフォグリセロール、 $n$ -テトラデシル-グリセロ-ホスフォセリン、 $n$ -ヘキサデシル-グリセロホスフォセリン、 $n$ -オクタデシル-グリセロ-ホスフォセリン、 $n$ -ヘキサデシレン-グリセロ-ホスフォセリンおよび  $n$ -オクタデシレン-グリセロ-ホスフォセリンである。

対応するリゾ-硫黄質、ホスファールまたはホスフィン-脂質はまた本発明における適当な末端活性化合物である。

これらの化合物における、対イオンは最もしばしばアルカリ金属カチオン（リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム等）または水溶性テトラアルキルアンモニウムイオン（テトラメチルアンモニウム、テトラチルアンモニウム、等）である。

式(3)の界面活性剤についての上記記述は全てまたはカルボハイドレート残基  $\text{R}_1$  にも該当する。

タデセントリエニル、6-シス、9-シス、12-シス-オクタデセントリエニル、11-シス、14-シス、17-シス-エイコサトリエニル、6-シス、9-シス、12-シス、15-シス-オクタデセンテトラエニル、5-シス、8-シス、11-シス、14-シス-エイコサテトラエニル、5-シス、8-シス、11-シス、14-シス、17-シス-エイコサペンタエニル、4-シス、7-シス、10-シス、13-シス、16-シス-ドコサペンタエニルおよび4-シス、7-シス、10-シス、13-シス、16-シス、19-シス-ドコサヘキサエニルである。

$\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は、好ましくはヒドロキシアシル鎖の中から選択され、この場合それらは例えば、 $n$ -デシルヒドロキシ、 $n$ -ドデシルヒドロキシ（ヒドロキシアリル）、 $n$ -テトラデシルヒドロキシ（ヒドロキシリスチル）、 $n$ -ヘキサデシルヒドロキシ（ヒドロキセチル）、 $n$ -オクタデシルヒドロキシ（ヒドロキステアリル）および  $n$ -エイコシルヒドロキシ（ヒドロキシアラキニル）鎖に対応する。

$\text{R}_1$  または  $\text{R}_2$  の中のアルケニルヒドロキシは、好ましくは9-シス-ドデセニルヒドロキシ（ヒドロキシアラウロイル）、9-シス-テトラデセニルヒドロキシ（ヒドロキシアミリスチル）、9-シス-ヘキサデセニルヒドロキシ（ヒドロキシアパルミトレイル）、6-シス-オクタデセニルヒドロキシ（ペトロセリニルヒド

ロキシ)、6-トランス-オクタデセニルヒドロキシ(ヒドロキシベトロセリジニル)、9-シス-オクタデセニルヒドロキシ(ヒドロキシオレイル)、9-トランス-オクタデセニルヒドロキシ(ヒドロキシエライジニル)および9-シス-エイコセニル(ヒドロキシガドレイル)類である。

$R_1$ または $R_2$ の中のアルカノイルヒドロキシは、好ましくはn-デカノイルヒドロキシ、n-ドデカノイルヒドロキシ(ラウロイルヒドロキシ)、n-テトラデカノイルヒドロキシ(ミリスティルヒドロキシ)、n-ヘキサデカノイルヒドロキシ、n-ヘキサデカノイルヒドロキシ(パルミトイルヒドロキシ)、n-オクタデカノイルヒドロキシ(ステアロイルヒドロキシ)およびn-エイコソイルヒドロキシ(アラキノイルヒドロキシ)類である。

$R_1$ または $R_2$ の中のアルケノイルヒドロキシは好ましくは、9-シス-ドデセニルヒドロキシ(ラウロイルヒドロキシ)、9-シス-テトラデセニルヒドロキシ(ミリスティルヒドロキシ)、9-シス-ヘキサデセニルヒドロキシ(パルミトイルヒドロキシ)、6-シス-オクタデセニルヒドロキシ(ベトロセリノイルヒドロキシ)、6-トランス-オクタデセニルヒドロキシ(ベトロセリノイルヒドロキシ)、9-シス-オクタデセニルヒドロキシ(オレイルヒドロキシ)、9-トランス-オクタデセニルヒドロキシ

(エライジノイルヒドロキシ)および9-シス-エイコセノイル(ガドレイルヒドロキシ)類である。

$R_4$  残基中にはしばしばあらわれる短鎖アルキル残基のいくつかの例は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソ-プロピレン、n-ブチレンまたはイソ-ブチレン-同様にn-ペンテン-またはn-ヘキセン-基である。 $R_4$  はまたカルボキシまたはスルフォ基、酸またはアルカリ基、例えばカルボキシおよびアミノ基;このような場合のアミノ基は常に、カルボキシ基に対してアルファ位である。

$R_4$  残基のその他の例は、遊離またはエーテル化水酸基(この場合、2つのエーテル結合水酸基は、1つの二価炭化水素残基、例えばメチレン、エチレン、エチレンジン、1、2-プロピレンまたは2、2-プロピレン)によって結合される。 $R_4$  はさらに通常または異常などのハロゲン原子、メトキシまたはエトキシカルボニル等の低分子量アルコキシカルボニル、またはメタンスルフォニル等の低分子量アルカンスルフォニルによって置換される。

1-7炭素原子の置換短鎖アルキル残基 $R_4$  は、好ましくはカルボキシ-メチル、カルボキシ-エチル-または3-カルボキシ-n-プロピル等の、カルボキシ-短鎖アルキル、2-アミノ-2-カルボキシエチルまたは3-アミノ-3-カルボキシ-n-プロピル等のオメガ-アミノ-n-カルボキシ-短鎖アルキル、2-ヒドロキ

シエチルまたは2、3-ジヒドロキシプロピル等の、ヒドロキシ-短鎖アルキル、短鎖アルコキシ-3-メトキシ-n-プロピル、2、3-エチレンジオキシプロピルまたは2、3-(2、2-プロピレン)-ジオキシプロピル等の、短鎖アルキレンジオキシ-短鎖アルキル、クロロ-またはブロモ-メチル、2-クロロ-または2-プロモ-エチル、2-または3-クロロまたは2-または3-プロモ-n-プロピル等のハロゲン-短鎖アルキルである。

5-12炭素原子のカルボヒドレート残基 $R_4$  は、例えば、アルドースまたはケトース型のペントースまたはヘキソース起源の天然糖類の残基である。

カルボヒドレート残基 $R_4$  はさらに、前記した意味で2つのヘキソースからの二糖類残基等の天然二糖類であり得る。カルボヒドレート残基 $R_4$  は、また誘導されたモノ-、ジ-またはオリゴ糖類残基であり得、ここにはアルデヒド基および/または1または2個の未置換ヒドロキシ基は、カルボキシル基、例えばD-グルコン-、D-グルカル-またはD-グルコロン酸残基;これは好ましくは環状ラクトン残基の形状を取る、に酸化される。誘導された単糖または二糖類の残基中のアルデヒドまたはケト基は、ヒドロキシ基、例えばイソソール、ソルビトールまたはD-マンニトールに還元され得る;また、1またはいくつかのヒドロキシ基は、水素原子に置換され、例えば2-デオキシ-D-リボース、L-ラムノー

スまたはL-アコース等のデオキシ糖、またはアミノ基に置換され、例えば、D-グルコサミンまたはD-ガラクトサミン等の、アミノ糖、となる。

$R_4$  はまた、ステロイド残基またはステリン残基であり得る。もし $R_4$  がステロイド残基であれば、 $R_3$  は水素原子であり、一方 $R_2$  および $R_2$  はその場合、好ましくはヒドロキシル基に対応する。

この場合の対イオンは、好ましくはアンモニウム、ナトリウムまたはカリウムイオンである。

式(B)のアニオン性界面活性剤において、次のパラメータの値が好ましい: n=1、 $R_1$  はアルキル、例えばn-ドデシル(ラウリル)、n-トリデシル、n-テトラデシル(ミリスチル)、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル(セチル)、n-ヘプタデシルまたはn-オクタデシル(ステアリル)、ヒドロキシルアルキル、例えばn-ドデシルヒドロキシ(ヒドロキシラウリル)、n-テトラデシルヒドロキシ(ヒドロキシミリスチル)、n-ヘキサデシルヒドロキシ(ヒドロキシセチル)、またはn-オクタデシルヒドロキシ(ヒドロキシステアリル)、ヒドロキシルアルキル、例えばヒドロキシルラウリル、ヒドロキシミリスチル、ヒドロキシパルミトイルまたはヒドロキシステアロイル、 $R_3$  は水素原子またはヒドロキシ基、 $R_2$  は水素原子または短鎖アルキル、例えばメチル、 $R_4$  は短鎖アルキル、例えばメチルまたはエチル、酸またはアルカリ基、例えばカルボキシおよびアミノ基、

に置換された短鎖アルキル、例えば、2-アミノ-2-カルボキシエチルまたは3-アミノ-3-カルボキシ-  
n-プロピル等のオメガ-アミノ-オメガ-カルボキシ-  
短鎖アルキル、2-ヒドロキシエチルまたは2、3-  
ヒドロキシプロピル、等のヒドロキシ短鎖アルキル、2、  
3-エチレンジオキシプロピルまたは2、3-(2、2-  
プロピレン)-ジオキシプロピル等の短鎖アルキレン  
ジオキシ-短鎖アルキル、2-クロロまたは2-ブロモ-  
エチル基等のハロゲン短鎖アルキル、例えばイソノト-  
ル等の5-12炭素原子のカルボヒドレート残基、  
またはステロール、例えばコレステリンであるステロイド  
残基、そして $G^+$ はナトリウム、カリウムまたはアン  
モニウムイオンである。

式(8)のアニオン性界面活性剤は、多くの場合、リ  
ソホスファチジルセリンのナトリウムまたはカリウム塩、  
例えば牛の脳からのリソホスファチジルセリンのナトリ  
ウムまたはカリウム塩、合成リソホスファチジルセリン  
のナトリウムまたはカリウム塩、例えば、ナトリウムま  
たはカリウム-1-ミリスチル-または1-パルミ  
トイル-リソホスファチジルセリン、または、リソホス  
ファチジルグリセロールのナトリウムまたはカリウム塩  
である。ホスフェート基の水素原子は第2のカチオン、  
 $G^+$ またはカルシウム、マグネシウム、マンガンイ  
オン等と置換できる。

式(8)のアニオン性界面活性剤は、アルキル類、例

えばn-ドデシル(ラウリル)、n-トリデシル、n-  
テトラデシル(ミリスチル)、n-ペンタデシル、n-  
ヘキサデシル(セチル)、n-ヘプタデシルまたはn-  
オクタデシル(ステアリル)、ヒドロキシルアルキル類、  
例えばn-ドデシルヒドロキシル(ヒドロキシラウリル)、  
n-テトラデシルヒドロキシル(ヒドロキシミリスチル)、  
n-ヘキサデシルヒドロキシル(ヒドロキシセチル)、ま  
たはn-オクタデシルヒドロキシル(ヒドロキシステア  
リル)、ヒドロキシル類、例えばヒドロキシラウリル、ヒ  
ドロキシミリスチル、ヒドロキシパルミトイルまたは  
ヒドロキシステアロイルを $R_1$ の位置に、水素原子または  
ヒドロキシル基を $R_2$ 位に、そして水素原子または短鎖  
アルキル、例えばメチル基を $R_3$ に、含む。 $G^+$ は好ま  
しくはアンモニウム、ナトリウム、カリウムまたはテト  
ラメチルアンモニウムイオンである。

式(8)のアニオン性界面活性剤は、さらに天然ホス  
ファチジル酸のナトリウムまたはカリウム塩、例えば  
卵-ホスファチジン酸のナトリウムまたはカリウム塩、  
天然リソホスファチジン酸、例えば卵-リソホスファ  
チジン酸のナトリウムまたはカリウム塩、合成リソホス  
ファチジン酸、例えば、1-ラウロイル-, 1-ミリス  
チル-, 1-パルミトイル-または1-オレオイル-  
リソホスファチジン酸のナトリウムまたはカリウム塩、  
等である。

カチオン性界面活性剤の最も重要な類は、アンモニウ

ム塩、四級アンモニウム塩、ヘテロ環状基の塩、例えば  
アルキルピリジニウム-, イミダゾール-, またはイミ  
ダゾリニウム塩、アルキルアミドおよびポリアミドの塩、  
アル化ジアミンおよびポリアミンの塩、アル化アル  
カノールアミンの塩、アルカノールアミンエステルおよ  
びエーテルの塩、等を含む。

カチオン性界面活性剤は、例えば、式(9)に対応す  
る全ての化合物である。



式中、 $R_1$ は置換されていてもよい炭化水素残基であ  
る。 $R_2$ は、短鎖アルキル、フェニル-短鎖アルキルま  
たは水素原子を示す。 $R_3$ および $R_4$ は短鎖アルキル残  
基に相当する。 $R_2$ と $R_3$ は、炭素原子とともに、脂肪  
族炭素環(これらはまた炭素原子が置換されていてもよ  
い)を表す。 $R_4$ は短鎖アルキル、 $R_2$ 、 $R_3$ および  
 $R_4$ は、炭素原子とともに芳香族炭素環を形成でき、さら  
に1つの炭素原子が置換され得る。 $G^+$ はアニオンに対  
応する。

式(9)のカチオン性界面活性剤で、 $R_1$ は脂肪族炭  
化水素残基を示し、これらはまた、例えばアリールオキ  
シ-短鎖アルコキシ-, 置換短鎖アルキル、直鎖または  
分枝鎖アルキルで7-22、そして特に12-20の炭  
素原子、および1-4の二重結合のもの、またはアルケ

ニルで8-20、または特に12-20の、炭素原子で  
あり、そして特に使用に好ましいのは、直鎖アルキルで  
12-22の偶数の炭素原子のもの、例えばn-ドデシ  
ル、n-テトラデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタ  
デシル、n-エικοシルまたはn-ドコシルである。

8-24、特に12-22の炭素原子および0-5、  
特に1-3の二重結合を持つアルケニルは、例えば1-  
オクタニル、1-ノネニル、1-デセニル、1-ウンデ  
セニル、1-ドデセニル、9-シス-ドデセニル(ラウ  
レイル)、1-トリデセニル、1-テトラデセニル、9-  
シス-テトラデセニル(ミリスチレイル)、1-ペン  
タデセニル、1-ヘキサデセニル、9-シス-ヘキサ  
デセニル(パルミトイル)、1-ヘプタデセニル、1-  
オクタデセニル、6-シス-オクタデセニル(ペト  
セラジニル)、9-シス-オクタデセニル(オレオ  
イル)、9-トランス-オクタデセニル(エライジニル)、  
9-シス-12-シス-オクタデカジニル(リノレイル)、  
9-シス11-トランス-13-トランス-オク  
タデカトリニル(アルファ-エラオステアリニル)、  
9-トランス-11-トランス-13-トランス-オク  
タデカトリニル(ベータ-エラオステアリニル)、9-  
シス-12-15-シス-オクタデカトリニル(リ  
ノレニル)、9-, 11-, 13-, 15-オクタデカ  
トラエニル(パリタリル)、1-ノナデセニル、1-

エイコセニル、9-シス-エイコセニル(ガドレイニル)、5-, 11-, 14-エイコサトリエニルまたは5-, 8-, 11-, 14-エイコサテトラエニル(アラキドニル)である。

好ましいアルケニルは、12-20の炭素原子と1個の二重結合を有する、例えば、9-シス-ドデセニル(ラウレイル)、9-シス-テトラデセニル(ミリストレイル)、9-シス-ヘキサデセニル(パルミトレイニル)、6-シス-オクタデセニル(ペトロセリニル)、6-トランス-オクタデセニル(ペトロセライジニル)、9-シス-オクタデセニル(オレイル)、9-トランス-オクタデセニル(エラジニル)または9-シス-エイコセニル(ガドレイニル)である。

メチルまたはエチルは、式(9)の物質に現れる短鎖アルキル残基 $R_2$ 、 $R_3$ または $R_4$ の2つの例である。 $R_2$ のフェニル-短鎖アルキル基の例はベンジルまたは2-フェニルエチルである。

窒素原子とともに $R_2$ および $R_3$ から形成される脂肪族複素環は、例えば、環環、5または6員のアザー、オキサザ-またはチアザ環残基、例えばピリジノ、モルフォリノまたはチアモルフォリノオ基におけるものである。

この複素環の置換基は、窒素上とともにある場合は、炭素原子上の置換基 $R_1$ および $R_4$ である；これらは、最もしばしば、メチル、エチル、n-プロピルまたはn

-ブチル型の短鎖アルキルである。

窒素原子とともに $R_2$ および $R_3$ から形成され、そして短鎖アルキルによって炭素原子が置換されている複素環は、例えば2-, 3-, または4-メチルピリジニオ、2-, 3-または4-エチルピリジニオまたは2-または3-メチルモルフォリニオである。

窒素原子とともに $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ から形成される複素環は、例えば、環環5員または6員のアザー、ジアザー、オキサザ-、またはチアザ環残基、例えばピリジニオ、イミダゾリニオ、オキサゾリニオまたはチアゾリニオまたは、例えば、ペンゾ結合モノアザビシクロ残基、例えばキノリニオ、またはイソキノリニオ基である。

かかる複素環の置換基は、窒素原子上の置換基 $R_1$ とともに短鎖アルキル、例えばメチルまたはエチル、ヒドロキシ-短鎖アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは2-ヒドロキシエチル、オキソ、ヒドロキシ-またはハロゲン、例えばクロロ-またはブロモ-化合物であり、これらは炭素が置換されていてもよい。

$R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ から形成され、かつ前記残基によって炭素原子が置換されている、複素環は、例えば、2-または4-短鎖アルキルピリジニオ、例えば2-または4-メチルまたは2-または4-エチルピリジニオ、ジ-短鎖アルキルピリジニオ、例えば、2, 6-ジメチル-、2-メチル-3-エチル-、2-メチル-4-エ

チル-、2-メチル-5-エチル、または2-メチル-6-エチルピリジニオ、2-, 3-または4-ハロゲン-ピリジニオ、例えば、2-, 3-または4-クロロピリジニオまたは2-, 3-または4-ブロモ-ピリジニオ、2-短鎖アルキルイミダゾリニオ、オキサゾリニオまたはチアゾリニオ、例えば2-メチル-または2-エチルイミダゾリニオ、オキサゾリニオまたはチアゾリニオまたは2-短鎖アルキル-8-ハロゲンキノリニオ、例えば2-メチル-8-クロロキノリニオ基である。

式(9)のカチオン性界面活性剤は好ましくは、N-ベンジル-N、N-ジメチル-N-2-(2-(4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-フエニルヒドロキシ)-エチルヒドロキシ)-エチルアンモニオクロリド、N-ベンジル-N、N-ジメチル-N-2-(2-(3-(メチル-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-フエニルヒドロキシ)-エチルヒドロキシ)-エチルアンモニオクロリド(メチルベンゼトニウムクロリド)、n-ドデシルトリメチルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、トリメチル-n-テトラデシルアンモニオクロリドまたはn-ヘキサデシルトリメチルアンモニオクロリドまたはn-プロミド(セチルトリメチルアンモニウムクロリドまたはn-プロミド)、トリメチル-n-オクタデシルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、エチル-n-ドデシルジメチルアンモニオクロリ

ドまたはn-プロミド、エチルジメチル-n-テトラデシルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、エチル-n-ヘキサデシルジメチルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、エチルジメチル-n-オクタデシルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、n-アルキル-ベンジル-ジメチル-アンモニオクロリドまたはn-プロミド(ベンジルニコニウムクロリドまたはn-プロミド)、例えばベンジル-n-ドデシルジメチルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、ベンジル-n-ヘキサデシルジメチルアンモニオクロリドまたはn-プロミドまたはn-オクタデシルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、ベンジル-n-ヘキサデシルジメチルアンモニオクロリドまたはn-プロミドまたはn-オクタデシルアンモニオクロリドまたはn-プロミド、N-(n-デシル)-ピリジニオクロリドまたはn-プロミド、N-(n-ドデシル)-ピリジニオクロリドまたはn-プロミド、N-(n-テトラデシル)-ピリジニオクロリド、またはn-プロミド、N-(n-ヘキサデシル)-ピリジニオクロリドまたはn-プロミド(セチルピリジニウムクロリド)またはN-(n-オクタデシル)-ピリジニオクロリドまたはn-プロミドである。これらはまたは他の表面活性物質の混合物も適当である。

以下の物質は生物学的目的に特に有用である：N、N-ビス(3-ドデシルコラーアミド)プロピル-コラーアミド(Bis(3-Dodecyl Co-LA)P)、ビス(2-エチルヘキシル)ナトリウム-スルホスクエート、セチル-トリメチ

ル-アンモニウムブロミド、3-(コルアミドプロピル)-ジメチルアンモニオ)-2-ヒドロキシー-1-プロパンスルフォネート(CHAPS)、3-(コルアミドプロピル)-ジメチルアンモニオ)-1-プロパンスルフォネート(CHAPS)、コル酸ナトリウム塩、デカオキシエチレン-ドデシル-エーテル(ゲンポール(Genapol) C-100)、デカエチレン-イソトリデシル-エーテル(ゲンポール X-100)、デカノイル-N-メチル-グルカミド(MEGA-10)、デシル-グルコシド、デシル-マルトシド、3-(デシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント(Zwittergent 3-10)、デオキシ-bis-gliceryl、デオキシコレート、ナトリウム塩、ディグニシ、3-(ドデシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-12)、ドデシル-グルコ-アミン-オキシド(エンピゲン(EMPiGEN))、ドデシル-マルトシド、ドデシルスルフェート、グリコ-コレート、ナトリウム塩、グリコ-デオキシコレート、ナトリウム塩、ヘプタエチレン-グリコール-オクタフルフェニル-エーテル(トリトン(Triton) X-114)、ヘプタール-グルコシド、ヘプタール-チオグルコシド、3-(ヘキサデシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-14)、ヘキシル-グルコシド、ドデシル-ジメチル-アミン

ン-イソトリデシル-エーテル(ゲンポール(Genapol) X150)、ポリエチレン-ポリプロピレン-グリコール(プルロニック(Puronic) F-127)、ポリオキシエチレン-ソルビタン-モノラウレート(ツイーン(Tween) 20)、ポリオキシエチレン-ソルビタン-モノオレレート(ツイーン(Tween) 80)、タウロデオキシコレートナトリウム塩、タウロコレート-ナトリウム塩、3-(テトラデシル-ジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-14)、等。

高度学的目的に特に適当なものは：

セチルトリメチルアンモニウム塩(例えば、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、トリメチルヘキサデシルアミンプロモ塩)、セチルスルフェート塩(例えば、ナトリウム塩、ラネット(Lanette)E)、コル酸塩(例えば、ナトリウム、およびアンモニウム型)デカオキシエチレン-ドデシル-エーテル(ゲンポール(Genapol) C-100)、デオキシコリン酸塩、ドデシルジメチル-アミン-オキシド(ゲンミノクス(Genaminox) KC, EMPiGEN)、N-ドデシル-N、N-ジメチルグリシン(Empigen BB)、3-(ヘキサデシルジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-14)、脂肪酸塩および脂肪基アルコール、グリコ-デオキシコリン酸塩、ラウリルスル

-オキシド(ゲンミノクス(Genaminox) KC)、N-ドデシル-N、N-ジメチルグリシン(Empigen BB)、N-デシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-10)、N-ドデシルスルフォベタイン(ツイタージェント 3-12)、N-ヘキサデシル-スルフォベタイン(ツイタージェント 3-16)、N-テトラデシル-スルフォベタイン(ツイタージェント 3-14)、N-オクタール-スルフォベタイン(ツイタージェント 3-08)、ノナエチレン-グリコール-モノドデシル-エーテル(セリット(Thesit))、ノナエチレン-グリコ-オクタール-フェニル-エーテル(トリトン(Triton) X-100)、ノナエチレン-グリコ-オクタール-フェニル-エーテル(NP-40, Nonidet P-40)、ノナエチレン-ドデシル-エーテル、ノナノイル-N-メチル-グルカミド(MEGA-9)、ノナオキシエチレン-ドデシル-エーテル(ルブロール(Lubrol) PX, Thesit)、ノニル-グリコシド、オクタエチレン-グリコ-イソトリデシル-エーテル(ゲンポール(Genapol) X-080)、オクタエチレン-ドデシル-エーテル、オクタノニル-N-メチル-グルカミド(MEGA-8)、3-(オクタジメチルアンモニオ)-プロパンスルフォネート(ツイタージェント 3-18)、オクタール-グルコシド、オクタール-チオグルコシド、エンタデカエチレ

エート塩(ナトリウムドデシルスルフェート、デスボノールC, SDS, テキサソル K12)、N-ヘキサデシル-スルフォベタイン(ツイタージェント 3-16)、ノナエチレン-グリコ-オクタール-フェニル-エーテル(NP-40, Nonidet P-40)、ノナエチレン-ドデシル-エーテル、オクタエチレン-グリコ-イソトリデシル-エーテル(ゲンポール X-080)、オクタエチレン-ドデシル-エーテル、ポリエチレングリコール-20-ソルビタン-モノラウレート(ツイーン20)、ポリエチレングリコール-20-ソルビタン-モノステアレート(ツイーン60)、ポリエチレングリコール-20-ソルビタン-モノオレレート(ツイーン80)、ポリヒドロキシエチレンセチルステアリルエーテル(セトマクロ、クレモフォア O、エムルゲン C1000)、ポリヒドロキシエチレン-4-ラウリルエーテル(Brij 30)、ポリヒドロキシエチレン-23-ラウリルエーテル(Brij 35)、ポリヒドロキシエチレン-8-ステアレート(Myrj 45)、クレモフォア AP)、ポリヒドロキシエチレン-40-ステアレート(Myrj 52)、ポリヒドロキシエチレン-100-ステアレート(Myrj 59)、ポリエトキシル化カステールオイル 40(クレモフォア EL)、ポリエトキシル化水酸化カステールオイル(クレモフォア RH 40)、クレモフォア RH 60)、ポリエトキシル化植物油(レバフィルス)、



ソルピタン-モノラウレート（アルラセル 20、スパン 20）、タウロデオキレコール酸塩、タウロコール酸塩ポリエチレングリコール-20-ソルピタンパルミテート（ツイーン 40）、Myril 49およびリンノールのポリエチレングリコール誘導体、等である。

#### 作用物質（Agents）

本発明で記述したトランスフェルソームは多くの異なる薬剤への適用に適し、特に例えば治療目的に適する。本発明の地方は以下のものを含む：

- (1) 少なくとも1つの刺激皮膚安定剤、特にメチラゾニン；
- (2) 少なくとも1つの阻体物質、添加剤または薬剤、それはベータアドレナリチックス（ベータ遮断薬）の類に属する、非常にしばしばアセトボル、アルブレノロール、ビソプロロールフマルート、ブプラノロール、カラゾール、セリプロロール、メビンドルスルフェート、メチプラノロール、メトプロタルタート、ナドロール、オキシプレノロール、ビンドロール、ソタロール、テルタロール、チモロヒドログエンマレエートおよびトリブロール、特に好ましくは、アテノロールまたはプロプラノロール；
- (3) 少なくとも1つの抗ロゲンまたはアンチアンドロゲンに属する阻体物質、添加剤または薬剤、特にドロスタノプロビオネート、メステロン、テストステロンウンデカノエート、チストラクトン、ヨヒンビン、

またはクロロアミジニアセテート、シプロテロニヤセテート、エチルニエストラジオールまたはフルタミド；

(4) 少なくとも1つの反寄生生物活動を有する阻体物質、添加剤または薬剤、しばしばファンキノン、ベンジオベンゾエート、ベフェニウム-ヒドロキシーナフエロエート、クロタミトン、ジエチルカルバマジン、レバミゾール、リンダン、マラチオン、メスルフェン（2、7-ジメチルアントレン）、メトロニダゾール、またはテトラミゾール；

(5) 少なくとも1つの代謝薬剤、特にクロステボラセテート、シアニコバラミン、莖酸、メスタノロン、メタジエノン、メテノロン、ナンドロロン、ナンドロロンデカノエート、ナンドロロン-ヘキシルオキシフェニルプロピオネート、ナンドロロン-フェニルプロピオネート、ノレタンドロロン、オキサプロリンシオネート、ビリドキシンまたはスタノゾール；

(6) 少なくとも1つの全身麻酔または無痛剤を誘発しうる薬剤、例えばクロプロタノール、ケタミン、オキセタカイン、プロバニジドおよびチアミール、アミノフェニール誘導体、アミノフェニール-誘導体、アントラニリン酸-およびアリールプロピオン誘導体、アザプロバゾン、ブマジソン、クロロキン-およびコデイン誘導体、ジクロロシタック、フェンタニル、エンプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メタドン-物質、モラゾン、モルヒネおよびその誘導体、ニフェ

ナゾン、ニフルミン酸、ペンタゾジン、ペチジン、フェナソピリジン、フェニルブタゾン-誘導体（3, 5ピラゾジン ジオン等）、フェラゾン、ピロキシカム、プロピキレフェン、プロピフェナゾン、ピラゾール-およびフェナゾン-誘導体（アミノフェナゾン、メタミゾール、モノフェニルブタゾン、オキシフェナブタゾン、フェニルブタゾンまたはフェナゾン-サリジレート）、サリチル酸誘導体、スルファサジン、チリジン；アセチルサリチル酸、エチルモルヒネ、アルクロフェナック、アルファプロジン、アミノフェナゾン、アニレリジン、アザプロバゾン、ベンゾフェタニン、ベノリレート、ベンジタミン、セトベミドン、クロロフェネシンカルバメート、クロテノキサジン、コデイン、デキシトモロラミド、デキシトロープロキシンフェン、エトヘブタジン、フェンタニル、フェニルアミドール、フルスルチアミン、フルビルチンマレエート、グラフェニン、ヒドロモルフェン、ラクチルフェネチジン、レボルファノール、メフェンアミク酸、メブタゾノール、メタドン、モフェブタジン、ナルブフィン、ノラミドニウム-メタンスルホン酸ナトリウム塩、ホフェバム、ノルメタジン、オキシコドン、パラセタモール、ペンタゾジン、ペチジン、フェナセチン、フェナゾジン、フェノペリジン、フェルコジン、ビペリロン、ビリタミド、ブロカイン、プロピフェナゾン、サリチルアミド、チバコ、チエニウム-オタイド、トラマジン；

(7) 少なくとも1つの興奮剤の類の物質、例えばアミノフェナゾール、バメグリン、カフェイン、ドネサプラム、エフェドリン、プロリタニン、またはニアラミドおよびトラニルシロミン；しかしまたビタミン、コラの種子からの植物抽出物、ショウノウ、メントール；

(8) 少なくとも1つの抗アレルギー剤の類からの物質、例えばグロブリン族からの薬剤、コルチコイドまたは抗ヒスタミン剤（例えばベクロメタソニン、ベタメタソニン、コルチゾン、デキサメタゾン-誘導体、等）またはバミビニアセテート、ブタリジン、クレマスタチン、クレミジン、クロモグリン酸、シプロヘブタジン、ジフルコロンパレレート、ジメチアジン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、エフェドリン、フルオシノラン、ヒスタジン、イソチンベンジル、メタジラジン、オキシメタジン、パラメタジン、プレドニリデン、テオフィリン、トルプロバミントリタラリン、等が使用される；これらの中で好ましい薬剤は、免疫原性物質の生産を妨害（刺激または抑制）する能力に特徴がある物質である、例えばインターロイキン、インターフェロン、リウモトリエン、プロスタグランジン、等である。その他の中で、ある種の物質およびリポイド、例えばホスファチジルコリンおよびジアシルグリセロール、または脂肪酸およびそのエステルで、いつかの好ましくは3-6, よりしばしば3または4, 二重結合、好ましくはn-3型、を含む類のもの、この目的に使用される；

後者はまたヒドロキシゲネート化、分枝化または(部分的に)環構造に誘導せらる。

(9) 少なくとも1つの抗不整脈活性を有する物質、例えば多くの強心剤およびβ遮断剤、アジマリン、プロプラノロール、ネニジン、ジゴキシン誘導体、ジルチアゼム、ジソピラミデジヒドロゲナスルフェート、エリスマイシン、ワソピラミド、クロバミル、イプラトロビウロプロミド、ラナトシド、リドカイン、ロルカイニド、オルシプレナリスルフェート、プロカイナム、プロパフェノン、スバルティンスルフェート、ペラバミル、トリプロロール、である。

(10) 抗動脈硬化剤、例えばクロフィブレート。

(11) 少なくとも1つの抗腫瘍剤および/または気管支拡張剤に属する物質、例えばアミオダロン、カルブテロール、フェノテロール、オルシプレナリン、ソタロール、またはテオフィリン=誘導体、またコルチコイド(例えばベタクロメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン)、しばしばプリンとともに:

(12) 少なくとも1つの抗生物質の類の物質、例えばアクチノマイシン、アラメチリン、アレキシジン、5-アミノペニシラン酸、モキシシリン、アンフォテリシン、アンピシリン、アミノマイシン、アンチアモエビシン、アンチマイシン、アフィジコリン、アジダムフェニコール、アジドリシン、バントラシン、ペクロメタゾン、ペンサシリン、ペンシルペニシリン、プレオマイシン、プレオマ

シン、ヘルボリン酸、ヘモリシン、ヘタニン、カスガマイシン、カナマイシン(A)、ラサロニド、リンコマイシン、マダネジン、メルファラン、メタサイクリン、メチレリン、メビノリン、ミカマイシン、ミスラマイシン、ミスラマイシン A、ミスラマイシン複合体、ミトマイシン、ミノサイクリン、マイコフェノリド酸、ミクソチアゾール、ナタマイシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネオマイシンスルフェート、5-ニトロ-2-フラルデヒデセミカルバゾン、ノボピオシン、ナイスチチン、オレアンドマイシン、オレアンドマイシンホスフェート、オキシシリン、オキシテトラサイクリン、パロモマイシン、ペニシリン、ペシロシリン、フェルチシリン、フェノキシメチルペニシリン、フェニルアミノサリチレート、フレオマイシン、ビバムピシリン、ボリマイケリン B、プロビシリン、プロマイシン、プロマイシンアミノナクテロシド、プロマイシンアミノナクテロシド5'-モノホスフェート、ピリジノールカルバメート、ロリテトラサイクリン、リファムピシリン、リファマイシン B、リファマイシン SV、スベクチノマイシン、スビラマイシン、ストレプトマイシン、ストレプトマイシンスルフェート、スルファペンザミド、スルファジメトキシン、スルファメチゾール、スルファメトキザゾール、テトラサイクリン、チアムフェニコール、トラマイシン、トロレアンドマイシン、ツニカマイシン、ツニカマイシン A1-同族体、ツニカマイシン A2-

イシンスルフェート、カルシウムイオノフォア A231B7、カプレオマイシン、カルベニシリン、セファセトリル、セファクロール、セファマンドールセファート、セファゾリン、セファレキシン、セファログリリン、セファロリジン、セファロチン、セファピリン、セファゾリン、セフォペラゾン、セフトリアネゾン、セフロキシリン、セフォレキシン、セファログリリン、セファロチン、セファピリン、セルレニン、クロロアンフェニコール、クロロテトラサイクリン、クロロアンフェニコールジアセテート、シクロシリリン、クリンダマイシン、クロロジノアンセテート、クロロフェニルアミン、クロモマイシンA3、シナリジン、シプロロキサシン、クロトリマゾール、クロキサシリリン、コリスチンメタンスルフェート、シクロセリン、デアセチルアミノマイシン、デメクロサイクリン、4, 4'-ジアミノジフェニルスルフェン、ジアペリジン、ジクロキサシリリン、ジヒドロストレプトマイシン、ジビドリール、ドネツルピシリン、ドネシサイクリン、エビシリン、エリスロマイシン、エリスロマイシンストレート、エリスロマイシンスルフェート、エリスロマイシンスルフェート、エタナブール、フルクロキサシリリン、フルオレノロンアセトニド、5-フルオロサイトジン、フィリピン、フェルマイシン、フルアルミドマイシン、フルアルタリン、フンジン酸、ゲネチシン、ゲンタマイシン、ゲンタマイシンスルフェート、グリオトキシリン、グダママシジン、グリセオフル

同族体、バリノマイシン、バンコマイシン、ピネオマイシン A1、バーグニアマイシン M1、ピオマイシン、クロストタシン;

(13) 少なくとも1つの抗うつ病性または抗精神病性を有する物質、例えば種々のモノアミンオキシダーゼ阻害剤、トリ-およびテトラ環状抗うつ病剤、等。

非常にしばしば使用されるこれらの薬剤は、アルブゾラム、アミトリプチリン、クロロプロマジン、クロミプラミン、デシプラミン、ジベンザピン、ジメタクリン、ドレピリン、ドキシセピン、フルボキサミンヒドロゲンエレート、イミプラミン、イソカルボキサジド、ロフェプラミン、マプロチリン、メリトラセン、ミアンセリン、ニアラミド、ノキシブチリン、ノミフェンジン、ノルトリプチリン、オビプラモール、オキシセルチン、オキストリブタン、フェネルジン、プロトリプチリン、スルビリン、トラニルサイプロミン、トロサドン、トリプトファン、ピトキサジン、等。

(14) 少なくとも1つの抗腫瘍剤、例えばアセトヘキサミド、プフォルミン、カルバタミド、クロプロバミド、グリベンタミド、グリボルタリド、グリミジン、メトフォルミン、フェンフォルミン、トラザミド、トルバタミド;

(15) 少なくとも1つの解毒剤として働く物質、例えば、重金類毒、殺昆虫剤の毒に対して、麻薬、血液毒等に対して。

いくつかの例は異なるキレート剤、アミフェナゾール、オピドキシムクロリド、D-ペニシルアミン、チオプロミン、等、；  
 (16) 少なくとも1つの抗お吐剤の類からの物質：いくつかの適当な薬剤は、アリザブリド、ベンズタインアミド、ペータヒスチジン-誘導体、レタリジン、ジフェニドール、ジメンヒロリネート、ハロペリドール、メタロジン、メトクロプラミド、メトピマジン、オキセペンジル、ペルフェナジン、ピバマジン、ビプリンヒドリン、トリフルプロマジン、プロマジン、プロマジン、スコラミン、スルピリド、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トリフルプロマジン、トリメトペンザミド、等、これらはしばしばピタミンおよび/または抗アレルギー剤とともに使用される；

(17) 少なくとも1つの抗てんかん作用を有する物質、例えばバルベサクロン、バルブクロン、ペクラミド、カルバマゼピン、クロロアルハイドレート、クロナゼパム、ジアセパム、エトスクシド、ニチルフェナセミド、ロラゼパム、メフェニトイン、メスクリド、オキサゾリジン、フェナグリコドール、フェンスクシミド、フェニトイン、プリミドン、スクシニミド-誘導体、スルチアム、トリメタジオン、ヤルプロイニド、等；添加剤は適量塩酸および塩基剤の類から選択される；特に使用されるこの種の薬剤は、カルバマゼピンである、  
 (18) 少なくとも1つの抗腫瘍薬物溶解性を有する物

質、エトチオバート-イオダイド、等、またはこの目的に有用である；

(21) 少なくとも1つの、ヒスタミン(抗ヒスタミン)の濃度または効果を変化、多くの場合減少させる、ことができる物質。好ましいのは低アレルギー性抗体または低アレルギー性末端活性物質n-3(オメガ-3)、より少なくn-6(オメガ-6)、そして主にくいくつかのしばしば3-6二重結合；かかる物質は時により、ヒドロキシ、より希にメチルまたはオキソ-サイド基とともに、またはエステル配列中で、採用される；この類のさなる適当な薬剤は、他の物質の中で、エチレンジアミン、アリメマジン、アンタゾリン、パミジン、プロモエジン、プロモフェニルアミン、ブクリジン、カルビノキサミン、クロロサイタリジン、クロロピラミン、クロロフェナニン、クロロフェノキサミン、シメタジン、シンナリジン、クレマスチン、クレミゾール、コラミン(例えばジフェンヒドラミン)、シクリジン、デクサブロンフェニルアミン、デクスカロロフェニルアミン、ジフェニドール、ジメチンデン、ジメトリアジン、ジフェニドール、ジフェニルピラリジン、ジシラジン、デキシルアミン、ヒスタピロジン、イソチペンジル、メブヒドリン、メタロジン、メドピルアミン、メピルアミン、メチラジン、フェニルアミン、ピペラセタジン、ピプリンヒドリン、ピリルアミン(メピルアミン)、プロメタジン、プロピルアミン、ピロブタニン、テナリ

質、例えばアミノカプロン酸またはトラネキサミン酸、(19) 少なくとも1つの抗腫瘍剤、例えばペクラミド、カルバマゼピン、クロロチアゾール、クロナゼパム、メチルフェノバルビタール、フェノバルビタールまたはスルチアム；

(20) 少なくとも1つのコリン濃度を、例えば抗コリン性作用を有することにより、修正する物質。以下の物質が使用しうる。コリン性剤として：オベニウムクロリド、カルバコール、セルレジド、デキシバンテノールおよびスチグミン-誘導体(例えばジスチグミンプロミド、ネオスチグミンメチルスルフェート、ビリドスチグミンプロミド)；しばしば抗コリン性剤として使用されるのは特にアトロピン、アトロピンメトニレート、ペナチジン、ベンピロニウム-プロミド、ベボニウム-メチルスルフェート、クロロベンジヘキサミン、レトロニウム-プロミド、クサジニウム-プロミド、ジシクロピリン、ジフェニル-メチルスルフェート、フェンビペリニウム-プロミド、グリコピニウム-プロミド、イソプロバミド-イオダイド、メベソレート-プロミド、オクタトロピン-メチルプロミド、オキセフェンシクリン、オキセフェノニウム-プロミド、ペンタヒペリド、ピペリンレートプロミド、ビペリドレート、ブリンノール、プロバニジド、トリジヘキサセリ-イオダイドおよびトリスビウムクロリド；コリンステラ-ゼ抑制剤、例えばアベニウム-クロリド；デメカリウム-プロミ

ジン、トルプロブアミン、トリパレンアミン、トリプロリジン、等；

(22) 少なくとも1つの抗高血圧剤の類に属する物質、例えば多くのアルファ-受容体作用薬、アルドステロン-拮抗剤、アンジオテンシン-転換酵素阻害剤、抗シナチコトニクス、ベータ-遮断剤、カルシウム拮抗剤、利尿薬、バソプレシター、等；この目的に適当な薬剤は例えばアルフェノロール、アテノロール、ベンドロフルメチアジド、ペラニジン、ブチジド、クロロタリジン、クロニジン、シクレタニド、シクロペンチアジド、デブソリン、ジソコキシド、ジヒドロラジン、ジヒドロエルゴタミンメタンスルフォネート、ドネサジンメシレート、グアナチジン、グアナコール、グアナキサ、ヘキサメトニウム-クロリド、ヒドララジン、ラベタロー、メカニルアミン、メチルドーパ、パルギン、フェノレパニジン、ブラゾジン、ネタゾジン、スビノルアセトン、ベスレンアミン、レセルピン、トリクロメチアジドまたはピカミン；

(23) 少なくとも1つの生物活性の抑制剤、例えばアタチノマイシン C1、アルファ-アマンチン、アムピシリン、アフィジコリン、アプロチニン、カルミタゾラウ( R 2 4 5 7 1 )、カルバイン-抑制剤 1、カルバイン-抑制剤 11、カスチノスベルミン、クロコアムフェニコール、コルセド、コルジセピン、シスタチン、2、3-デヒドロ-2-デスオキセ-ノアセチル

－ニューラミン酸、1－デスオキシノゾリマイシン－ヒドロクロリド、1－デスオキシノゾリマイシン、ジアルグリセロールカーゼー抑制剤、P1、P5－ジ（アデノシン－5'－）－ペンタホスフェート、エペラクトン A、エペレクトン B、エリスロマイシン、エチジウムブロミド、N－ヒドロキシウレア、ハイクロマイシン B、カナマイシンスルフェート、アルファ2－マクログロブリン、N－メチル－1－デスオキシノゾリマイシン、ミトマイシン C、ミクソチアゾール、ノボピオシン、ファロイジン、フェニルメチルスルフェニルフルオリド、プロマイシン－ジヒドロクロリド、リファンピリン、スタウロスポリン、ストレプトマイシンスルフェート、ストレプトトシン、G－ストロファンチン、スワインソニン、テトラサイクリン－ヒドロクロリド、トリフロオバラジン－ジヒドロクロリド、ツニカマイシン、等；有用なプロチナーゼ抑制剤は、例えば、（4－アミジノフェニル）－メタンスルフォニルフルオリド（APMSF）、アンチバイン－ジヒドロクロリド、アンチトロンビン 111、アルファ1－アンチトリプシン、アプロチニン、ペスタチン、カルバイン－抑制剤 1、カルバイン－抑制剤 11、L－1－クロロ－3－（4－トリルアミド）－7－アミノ－2－ヘプタノイン－ヒドロクロリド（TLCK）、L－1－クロロ－3－（4－トリルアミド）－4－フェニル－2－ブタノイン（TPCK）、キモスタチン、シスタチン、3、4

ファノゾール、ブクロサミド、キノリン－スルフェートクロミダゾール、クロロフェネシン、クロロキナルドール、クロダントイン、クロキシン、シクロピロキサミン、デカリニウムクロリド、ジマゾール、フェンチクロール、フルシトシン、グリセオフルビン、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナタマイシン、スルベンチン、チオコナゾール、トルナフチート、等；特にしばしば、アムフェテリシン、クロトリマゾールまたはニスタチンはこの目的によく使用される；

（27）少なくとも1つの抗真菌剤の類からの物質、例えばビドスチグミン－ブロミド；

（28）少なくとも1つのパーキンソン氏病に対する活性がある物質、例えばアマングジン、ベンセラジド、ペンザトロピン、ビペリデン、シクリミン、レボドーパ、メチカセン、オルフェナドリン、フェングルタルイミド、ブリゾール、プロシクリジン、プロフェンアミンまたはトリヘキスフェニジル；

（29）少なくとも1つの抗炎症活性を持つ物質、例えばアスリン、アセチルサリチル酸、アルクロフェナック、アミノフェナゾン、アザプロバゾン、ベンジドアミン、ブマジゾン、クロロテノキサジン、ジクロフェナック、フルフェニアミニン酸、グラフェニン、イブプロフェン、インドメタシン、ケブゾン、メフェナム酸、メチアジン酸、メサラジン、モフェブタゾン、ナプロキセン、ニフルミニン酸、塩、例えばナトリウム塩、ノラミドピリ

－ジクロロリソクマリニン、E 64、セラスタチナル、ヒルジン、カリクレイン－抑制剤（アプロチニン）－リウウシントール、リウウペプチン、ペスタチン、フェニルメチルスルフェニルフルオリド（PMSEF）、ホスフォルアミド、TLCK（トリル－リジン－クロロメチル－ケトン）、TPCK（トリル－フェニルアラニン－クロロメチル－ケトン）、トリプシン－抑制剤、等；

（24）少なくとも1つの抗炎症剤として働く物質；非常にしばしば関連する薬剤は、鎮痛剤、心臓薬またはコルチコイドの類からである。この目的に適當な薬剤は、例えば、アンギオテンシン－アミド、カルダミノール、ドブタミン、ドーパミン、エチフェルミン、エチレフリン、ゲベフリン、ヘプタミノール、ミドドリン、オネセドリン、等、特にノルフェナリン；

（25）少なくとも1つの抗凝結剤の類からの物質、他の物質の中から、いくつかのタマリン誘導体はこの目的に適當であり、またヘパリンおよびヘパリノイド、ヒルジンおよび関連物質、デルマトンスルフェート等；最もしばしば使用されるこの類の薬剤は、アセノクマリニン、アネリジオン、ジフェナジオン、ニチルビスクマセート、ヘパリン、ヒルジン、フェンブクロモン、またワルファリン；

（26）少くとも1つの抗真菌剤の類からの物質；かかる薬剤の適當な例は以下を含む；アムフェテリシン、ベ

ニウム－メタンスルフォネート、オルゴテイン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、プロピフェンジン、ピリドキシン、トルメチン、等；非常に適當なのは、例えば、イブプロフェン；抗炎症剤として一般に使用されるいくつかの薬剤はまた、抗ヒスタミン性または無痛作用を示しそしてコルチコイド、血管作用剤、眼病薬剤または耳科薬剤の類に属する；

（30）少なくとも1つの解熱剤である物質、例えばアセチルサリチル酸、アルクロフェナック、アミノフェナゾン、ベンジドアミン、ブマジゾン、ケニン、クロリエンテノキサジン、ラクチルフェネチジン、メブプロ、パラセタモール、フェナセチン、プロピフェナゾンまたはサリチルアミド；

（31）少なくとも1つの抗リウマチ活性を持つ物質、例えばアセチルサリチル酸、ベノリレート、クロロキン、ジクロフェナック、フェノプロフェン、フルフェニアミニン酸、イブプロフェン、ケブゾン、ラクチルフェネチジン、メフェナム酸、モフェブタゾン、ナプロキセン、ソジウムアウロチオマレート、ニフェナゾン、ニフルミニン酸、D－ペニシルアミンおよびサリチルアミド。末端活性物質、固体および/または薬剤で既アルゲル活性を持つもの、例えば無菌性症、コルチコイドおよびグルココルチコイド、酵素またはビタミン、等はこの目的に好ましい、また抗炎症剤、例えばベニル－、ニコチン酸－、ノニリン酸－、またはサリチル酸－誘導体、メ

プロバメド、等；

(32) 少なくとも1つの抗凝血薬例えばアクリフラビニウムクロリド、セタルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、クロロヘキシジン、クロロキナリン、デカリニウムクロリド、ドミフェンブロミド、エタクリジン、ヘキサチジン、メルプロミン、ニトログラール、オキシキノール、ファンキノン、フェナゾピリジンまたはフェニルマーキエポレート、また脂肪族で奇数の炭素原子を持つもの；

(33) 少なくとも1つの呼吸興奮剤または呼吸刺激剤、例えばアミフェナゾール、アスコルビン酸、カフェイン、クロプロバミド、クロテスアミド、エタミバン、エフェドリン、フェニロペン、ニセタミド；またはアミノフェナゾールおよびドキサプラム、等；

(34) 少なくとも1つの気管支舒張薬、例えばバミフィリン、ベクロメタゾン、デクソメタゾン（例えばデクソメタゾン2-1-イソニコチン塩）、ジプロフィリン、エフィネドリン（例えばエフィネドリンヒドロゲンタラート中）、フェノテロール、ヘキサレナリン、イプラトロピウムブロミド、イソエタリン、イソプレナリン、オルシプレナリン、プロトシロール、プロキシフェリン、レプロテロール、サルブタモール、テルブタリン、チトロキノール、テオフィリン、等；そして生物からの抽出物、例えばアニス、ユーカリ、タイム、等から；

ジラザップ、ジピリダモール、エタフェニン、フェンジリン、ヘキサベンジン、イモザミン、リドフラジン、ニフェジジン、オキシフェドリン、ペンタエリスリチルサトライトレート、ペルヘキシリン、プレニルアミン、プロバチルサトライトレート、ラセフェミン、トルルサトライトレート、ペラバミル、ビスナジン、等；

(35) 少なくとも1つの細胞膜崩壊剤、例えば、アルカル化剤、抗生物質、白金化合物、ホルモンおよびこれらの混合物、インターフェロン、等、非常にしばしば使用されるこの種の物質は：アタラシリン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カルシウムフェリネート、カルボプラチナム、カルムスチン、クロロアムブリン、シスプラチン、シクロホスファミド、シトアラビン、ダウノロビン、エビロビン、フルオロウラシル、フェスファストロール、ヒドロキシカルバミド、イホスファミド、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトマイシンC、ミトホジド、ミトマイシン、ニムスチン、ビボプロマン、ブレドニムスチン、ブロカルバジン、テストラタン、テオスフェン、チオチバ、チオグアニン、トリアジクオン、トロホスファミド、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチン、ゾルビン、等；

(39) 鎮痛剤、例えばプロキシフェリン、クリオキノール、ジオドヒドロキシキノリン、ハルキノール、等；

(35) 1つの強心剤、特にアミノフィリン、ベンフロジルヘミスクシネート、エトフィリン、ヘプタミノール、プロチオプロミンまたはプロキシフィリン；

(36) 少なくとも1つの化学療法薬剤の類からの物質、例えば、アセジアルスルホン、アクリフラビニウムクロリド、アムバゾン、ダブゾン、ジプロムプロバミジン、フラゾリドン、ヒドロキシチニトロフラグロニン、イドクサリジン、マフェニドおよびスルファチオアルアミド、メバタリン、メトロニダゾール、ナリジキシン酸、ニフラテル、ニフロキサジド、ニフアラジン、ニフルチモクス、ニノラゾール、ニトロフラントイン、オキシリジン酸、ペンタミジン、フェナゾピリジン、フタリルスルフェートヒアゾール、ビリメタミン、サラズスルファピリジン、スルファカルバミド、スルファセトアミド、スルファクロピリダジン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシ、スルファエチナド、スルファフラゾール、スルファグアニジン、スルファグアニール、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、およびトリメチン、スルファメトキシジアジン、スルファメトキシピリダジン、スルファモキシゾール、スルファニルアミド、スルファフェリン、スルファフェナゾール、スルファチヒアゾール、スルフィミジン、チニダゾール、トリメトプリム、等；

(37) 少なくとも1つの心臓拡張剤の類の物質、例えばバミフィリン、ベンジオタロン、カルボクロムス、

(40) 少なくとも1つの利尿剤、例えばアセトザミド、アミノフィリン、ベンドロフルメチアジド、ブメタニド、ブチジド、クロロアザニル、クロロメドリン、クロチアジド、クロラタリドン、クロバミド、クロレネソロン、シクロペンチアジド、シクロチアジド、エタクリン酸、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メフルンド、メタゾルアミド、パラフルチジド、ポリチアジド、ホネタジン、スピロラクトン、トリアムテレン、トリクロロメチアジド、キシパミド、等；

(41) 少なくとも1つのガングリオン遮断剤、例えばガラミルチエチオキド、ヘキサメトニウムクロリド、メカミルアミン、等；

(42) 少なくとも1つの関節炎の治療薬の物質、好ましくは無菌法または例えばアロプリノール、ベンズプロマロン、コルキシン、ベンジオグロニン、アロベネシド、スルフィンピラゾン、テノキシカム、等；多くの場合、アロプリノール；

(43) 少なくとも1つのグルコルチコイド、例えばベクロメタゾン、ベタメタゾン、クロコルトロン、クロブレドニール、コルチゾン、デキサメタゾン（例えば、デキサメタゾネフェスフェートとして）、フルドロルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオレノニド、フルオコルトロン（例えば、フルオコルトロンカプロネートまたはフル

オコルトロントリメチルアセテートとして)、フルオロメトロン、フルブレドニデンアセテート、ヒドロコルチゾン(またはヒドロコルチゾン-21-アセテート、ヒドロコルチゾン-21-ホスフェート、等として)、パラメタゾン、ブレドニゾン(例えばメチルブレドニゾン、ブレドニゾン-21-ホスフェート、ブレドニゾン-21-スルフォペンゾエート、等)、ブレドニゾン、ブレドニリデン、プレグネロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、等；

(44) 少なくとも1つの特定のアンチフルー作用を有する薬剤、例えばモロキシジン；

(45) 少なくとも1つの止血剤、例えばアドレナロン、アスコピン酸、ブタノール、カルバクローム、エタムシレート、プロタミン、サマトスタチン等；甲状腺ホルモンおよびビタミンもこの目的に使用しうる；

(46) 少なくとも1つの催眠薬、バルビタレート、ペンゾジアゼピン、ゾロモ-化合物、ウレイド、等の類から、例えば、よくしばしばこの目的に適用されるのは、例えば、アセカルプロマル、アリメジン酒石酸アロバルビタール、アモバルビタール、アプロバルビタール、バルビタール、プロモ-イソバル、プロチゾラム、カルプロマル、クロアルハイドレート、クロアルドール、クロアタノール、クロメチアゾール、シクロバルビタール、ジアゼパム、ジフェニヒドラミン、ドキシラミン、エスタゾラム、エトクロルビノール、エチナ

メート、エトミデート、フルラゼパム、グルチニド、ヘプタバルブ、ヘキソバルビタール、ロルメタゼパム、マルベロール、メクロジン、メドロン、メタクロン、メチプロロン、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、ペントバルビタール、フェノバルビタール、プロメタジン、プロバリロチール、ピリチルジオン、セクタブアルビタール、セコバルビタール、スコボラミン、チマゼパム、トリアゾラム、ビニルビタール、等；パルミント、バレリアン、およびバシプロラの種々の抽出物も使用される；

(47) 少なくとも1つの免疫グロブリン、IgA、IgE、IgG、IgD、IgG、IgM類または免疫グロブリンフラグメント、例えばFabまたはFab2-フラグメントまたは対応する可変または超可変領域、もし必要なら他の薬剤およびまたは化学的、生化学的または遺伝学的処理との併用により、；

免疫グロブリンは、IgA、IgDおよびIgE、IgG(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)またはIgM型でありうる。この出願の範囲では、免疫グロブリン(Ig)のいかなる化学的または生化学的誘導体も有用である。例えばIgG-グナマリン、IgG-F(ab')2フラグメント、IgG-F(ab)フラグメント、IgG-Fcフラグメント、Ig-カッパ(kappa)鎖、軽い鎖のIg-ε(例えば、カッパおよびγラゲド)、しかしまた要に

小さな免疫グロブリンフラグメント、例えば可変または超可変領域、またはこれら物質のいかなる人工的模倣品である。

(48) 少なくとも1つの免疫刺激活性、免疫抑制力、免疫グロブリンまたは免疫理論上活性物質(エンドキシン、シトキン、リンファイン、プロスタグランジン、リウマチリエン、他の免疫調節物質または生物学的伝達物質)、ワクチンを含む物質。これらの物質に対するいかなる抗体も使用されうる；好ましくは免疫トランスフェルソームで、エンドキシン、シトキン、プロスタグランジン、リウマチリエンとともにまたはなしに、他の免疫調節物質、免疫理論上活性細胞または分子フラグメントとともに、また対応する拮抗剤、誘導体または前駆体、特に好ましい化合物は、脂質Aおよび他の糖脂質、ムラニン酸誘導体、トレハロース誘導体、フィタマグルチニン、レクチン、ホリイノシン、ホリサイチジン酸(ポリI:C)、ジメチラノール-4-アセトアミドペンゾエート、エリスロポエチン、<sup>+</sup>グラモサイト-マクロファージコロニー刺激因子<sup>+</sup>(GM-CSF)、インターロイキン1および11、11およびV1、インターフェロンアルファ、ベータおよびγまたはガンマ、リウマチリエンA、B、C、D、EおよびF、プロバンジアミン、プロスタグランジンA、B、C、D、E、F、およびI(プロスタサイクリン)、ガンモテチン-アルファ(TNF-α)、トロン

ボキサンB、また免疫グロブリンのタイプ、IgA、IgE、IgD、IgG、IgM；さらに、適当な組織および植物抽出物、これらの化学的、生化学的または生物学的誘導体または置換体、これらの部分、例えば特徴的ペプチド鎖、等；免疫抑制剤としては、ガンシクロバ-、アザチプリン、シクロスポリン、FK506等がしばしば使用される；

(49) 少なくとも1つの避妊薬、例えばメドロキシプロゲステロンアセテート、リネステロール、イボノルゲステロール、ネレステチロン、等；

(50) 少なくとも1つの痛痛系興奮剤、例えばカフェドリン、エタミバン、エチレフリン、ノルフェネフリン、フェドリン、テオドレナリン、等；

(51) 少なくとも1つの肝臓病の治療のための薬剤、例えばオラザミド、シリマリン、またはチオプロミン；(52) 少なくとも1つの免疫機能を持つ物質、例えばメキセノン；

(53) 少なくとも1つの抗マラリア薬剤、例えばアモジキシン、ヒドロキシクロロキン、メバクリン；

(54) 少なくとも1つの増加剤または精神分装剤の応用物質、例えばある種の興奮剤、ベータ遮断剤クロニジン、ジメチラジン、エルゴタミン、リスリナド(ハイドロゲンエーテル)、メチセルジド、ビゾチフェン、プロパノール、プロキシパルバル、等。さらに好ましいのは、セロトニン拮抗剤またはセロトニンの受容体の

遮断剤、例えば5-HIT1、5-HIT2または5-HIT3；この発明の使用によく適当なまたは受容体遮断剤  
 A H 2 1 4 6 7 (グラクソ)、A H 2 5 0 8 6 (グラクソ)、G R 4 3 1 7 5 (グラクソ)、G R 3 8 0 3 2 (グラクソ、－オンダンセトロン)、5-ヒドロキントリプタミン、ケタンセリン、メチオデピン、アルファメチル-5HT、2-メチル-5HT、等；  
 (55) 少なくとも1つの無選別カルコイド、例えばアルドステロン、フルドロコルチゾン、デスオキシコルチンアセテート、対応誘導体、等；  
 (56) 少なくとも1つのモルヒネ拮抗剤（例えばアミフェナゾール、レアルパロルファン、ナロルフィン）またはいくつかのモルヒネ様性質を有する物質、例えば、カソモルヒネ、シクロ（リュウグリー）、デルモルヒネ、メト－エンセファリン、メトर्फアミド（tyer-gly-y-tyr-phe-met-arg-g-arg-va）  
 、モルヒセブチン、モルヒネ麻痺神経ペプチド（ala-gly-glu-gly-leu-ser-ser-pro-phe-tyr-ser-leu-ala-ala-pro-gln-arg-gly-his-H2）等；  
 (57) 少なくとも1つの筋肉緊張緩和剤、それはしばしば競合的にまたは消極性拮抗剤、筋緊張剤または無痛覚症剤の類に属する；好ましい効果を有する適当な物質は、他の物質の中で、アセチルサリチル酸、アルクニウムクロリド、アザプロパゾン、アトラクリウム

エノール誘導体、フェノチアジン誘導体、トリサイクリック神経弛緩剤、またアセトフェナジン、ベンペリドール、ブタフェラジン、カルフェナジン、クロプロマジン、クロプロブタセチン、クロベンチゾール、クロザピン、ジキシラジン、ドロペリドール、フルアニソ、フルベンチゾール、フルフェナジン、フルスピレン、ハロペリドール、ホモフェナジン、レボメプロマジン、メルペロン、モペロン、オキシペルチン、ペカジン、ベンフルリドール、ペリシアジン、ペルフェナジン、ビモジド、ビバメロン、ビバセタジン、プロフェナミン、プロマジン、プロチベンジル、スルフォリダジン、チオプロバゼート、チオプロバジン、チオリダジン、チオチアセチン、トリフルオロベンジン、トリフルペリドール、トリフルプロマジン、等；特にハロペリドール、およびスルフェリドはこの目的にしばしば使用される；  
 (61) 少なくとも1つの神経伝達物質または1つのその拮抗剤；好ましくはアセチルコリン、アドレナリン、クラール（および、例えばその拮抗剤エドロフェニウムクロリド）、ドーパミン、エフェドリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ストリキニーネ、バソトニン、ツボクラリン、ヨヒヒン、等が使用される；  
 (62) 少なくとも1つの眼薬薬剤、多くの場合麻酔薬剤、抗生物質、コルチコイド、鎮痛性薬、化学性麻酔剤、線内症薬剤、ビールス鎮痛剤、抗アレルギー物質、血管拡張剤、またはビタミン；

ベシレート、バクロフェン、カリツプロドール、キニネ誘導体、クロモゲゾノ、クロフェニシカルバメート、クロゾキサジン、ダントロン、デカトニウムプロミド、ジメチルツボクラリニウムクロリド、フェニラミドール、ガラミントリエチオグライド、グアイフェンジン、ヘキサフルオレニウムプロミド、ヘキサフルコリンプロミド、メマンチン、メフェネシン、メロバメート、メタミソール、メタキサロン、メトカルバモル、オルフェナドリン、パラセタモル、フェナゾン、フェンプロバメート、スクサメトニウムクロリド、チトラセバム、チザニジン、ツボクラリニウムクロリド、チバメート、等；  
 (58) 少なくとも1つの麻酔薬剤、例えばアルフェニタニル、コデイン、ドロペリドール、エトミデート、フェンタニル、フルニトラゼパム、ヒドロキシブチリン酸、ケタミン、メヘキセタル、ミダゾール、チバロン、チアミラール、チオペンタール、等、また対応する誘導体；  
 (59) 少なくとも1つの神経治療活性を持つ物質、例えば麻酔薬剤およびビタミン、アトロピン誘導体、ベンゾチアミン、コリン誘導体、カフェイン、シアノコバラミン、アルファリボニン酸、メビバカイン、フェノバルビタール、スコボラミン、チアミンクロリド、ヒドロクロリド、等、および最も重要なのは、プロカイネ；  
 (60) 少なくとも1つの神経弛緩剤、例えばブプロ

(63) 少なくとも1つの副交感神経様作用物質（例えば、ベタネコールクロリド、バルバコール、デメカリウムプロミド、ジスチグミンプロミド、ビロリスチグミンプロミド、スコボラミン）または少なくとも1つの副交感神経作用物質（例えばベンザトロピン、メトスコボラミンプロミド、ビロカルピンまたはロビカミド）；

(64) 少なくとも1つの乾せんおよび/または神経皮膚炎の治療薬；特によくこの目的に適当なのは、低アレルギー作用を持つ固体物質または対応する薬理活性化合物で、 $n=3$ （オメガ3）、より稀に $n=6$ （オメガ6）、主に多様な、しばしば3-6、二重結合および/またはヒドロキシ、より稀に、メチル、またはオキソ側鎖基；これらはまたさらなる薬剤分子上の側鎖として現れる；第15炭素原子の側鎖基は特に効果的である；添加剤として他の物質の中で、抗真菌薬剤、細胞麻酔剤、免疫抑制剤または抗生物質が使用しうる；

(65) 少なくとも1つの紅彩弛緩剤（瞳孔散大薬）、例えばアトロピン、アトロピンメトナイトレート、シクロペンテレート、フェレドリン、スコボラミン、またはトロピックアミド；

(66) 少なくとも1つの精神刺激作用を持つ物質；よくこの目的に適当なのは、例えばアンフェタミン、フェンカムファミン、フェネチリン、メクロフェノセート、メタムフェタミン、メチルフェニデート、ペモリン、

フェンシメトラジン、フェンシメトラジン、プロリンタンまたはピロキサジン；

(67) 少なくとも1つの鼻科用薬剤、例えばブフェニル、カファニール、カルピノキサミド、クロロフェナミン、クロロテノキサジン、クレマスチン、デキストロメトルバン、エチレフリン、ナファゾリン、メフェドリン、オキシメタゾリン、フェニルアルヒン、ビプリニドリネート、シェウドエフェドリン、サリチルアミド、トラマゾリン、トリプロリジン、キシロメタゾリン、等；

生物学的源から特にゲンチアナ根抽出物；

(68) 少なくとも1つの鎮痙剤（例えば麻屈誘発ペプサド（*tripalmitoyl-glycyl-aspartate-glycyl-glu*））、または対応性抗痙（例えばバメグリド）；

(69) 少なくとも1つの鎮痛剤またはトランキライザー、前者としては、例えば、アセチルプロモール、アロメマジン、アロバルピタール、アプロバルピタール、ペンゾクタミン、ペンゾジアゼピン誘導体、プロモイソバル、カルプロール、クロプロマジン、クロメチアゾール、ジフェニルメタキソ誘導体、エスタゾラム、フェネチリン、ホモフェナジン、メプタメート、メソリダジン、メチルペンチノール、メチルフェニルピタール、モリドン、オキシメマジン、ペラジン、フェニルピタール、プロメタジン、プロチペンジル、スコポラミン、セクブタピタール、トリメトジン、等；トラ

ンキライザーとしては、例えばアザシクロノール、パナクチン、ペンゾクタミン、ペンズキニアミド、プロモアゼパム、クロロジアゼボキシド、クロロフェネシンカルバキート、クロキサゾラム、ジアゼパム、クロロアセバート、ジカリウム、ドネセピン、エスタゾラム、ヒドロキシジン、ロルアゼパム、メドアゼパム、メプロバメート、モリドン、オキシメタゾリン、フェナグロドール、フェンプロバメート、プラセパム、プロクロロベアルジン、レスシンアミン、レセルピンまたはバメート；

薬剤、例えばジストラネウリン、ヒダントイン誘導体、マロニル尿酸誘導体（バルビトウレート）、オキサゾリジン誘導体、スコポラミン、バレボトリネート、スクリンイミド、誘導体、または鎮痙剤（例えば、ジウレイド（例えばバルビトウレート、）、メタクアロン、メプロプロメート、モノフレイド（例えばカルプロール）、ニトラゼパム、またはゼリジン-ジオン、はこの目的に使用される；他の薬剤の中で、あるチモレプチックス、例えばリブリンまたはトフラニル、は抗痙剤として使用される；

(70) 少なくとも1つの鎮痙剤の類からの物質、例えばアジフェニン、アルペリン、アムピセトアミド、アミノプロマジン、アトロピン、アトロピンメトナイトレート、アジトアミド、ベンシクラン、ペンゾロン、ペギニウム-メチルスルフェート、ピエタミペリン、プタメート、プチルスコポルアンモニウムプロミド、カミ

ロフィン、カルゼニド、クロロジアゼボキシド、シオニウム-プロミド、シクランザレート、シクロペンチレート、ジシクロペリン、イソプロモリン、ジモキシリン、ジフェニルメチルスルフェート、エタペリン、エチンザミド、フェニカルピミド、フェニプロミド、フェニビナム-プロミド、ゲファルネート、グリコピロニウムプロミド、ヘキサヒドロジフェニン、ヘキシタリウムメチルスルフェート、ヒメタクロモン、イソメチパリン、イソプロバミジオグaid、レボメタドン、メバペチン、メタミドン、メトスコボラミン-プロミド、メチクセン、オクタトロピン、メチルプロミド、オキシアゼパム、オキシパチン、オキシフェニウム-プロミド、ババリン、パラセタモール、ペンチベリド、ペンチエネート-メトプロミド、ベチジン、ビペンゾレート-プロミド、ビペリドレート、ビヒコラン、プロバンチリン-プロミド、プロビルフェナゾン、プロビルオマジン-プロミド、ラセフェニン、スコポラミン、スルピリド、チエモニウム-イオグaid、トリジヘキサチルイオグaid、トロペンジリンプロミド、トロピンベンジレート、トロスビウムクロリド、パレタミドプロミド、等；

アルテルモア、ペラドンアルカロイド、ババリンおよびその誘導体、等；

(71) 少なくとも1つの交感神経作用物質、例えばアサベチンまたはフェニルアミン；

(72) 少なくとも1つの交感神経様作用物質、例えば

バメタン、ブフェニン、シクロペンタミン、ドーパミン、1-（-）-エフェドリン、エビネフリン、エチレフリン、ヘパタミノール、イソエタリン、メタラミノール、メタムフェタミン、メトキサミン、ノルフェネリン、フェニルプロパノールアミン、フェレドリン、プロビルヘキセドリン、プロトキローまたはシネフリン；

(73) 少なくとも1つの結核鎮痙剤、例えば抗生物質、p-アミノサリチル酸、カプレオマイシン、シクロセリン、ダブソン、エタンブートール、グリコニアジド、イブロンアジド、イソニアジド、ニコチンアミド、プロチオシアミド、ピラリニアミド、ピロドキシリン、テリジン、等、そして、これらの中で特に好ましいものは、エタムヒトールおよびイソニアジド；

(74) 少なくとも1つの泌尿器科用薬剤、例えば、強壯麻痺性鎮痙剤（例えばコリンシトレート、ジスチグミンプロミド、ギヘムズン）、対応する抗感染剤（抗生物質、化学治療剤、またはニトロフラントイド-キノロン-、またはスルファンイミド-誘導体）；さらに、アジピン酸、メチオニン、メチナミン誘導体、等；

(75) 少なくとも1つの血管収縮作用を持つ物質；しばしば、アドレナリン、エビネフリン、フェリブレンシン、メトキサミン、ナファゾリン、オキシメタゾリン、テトリゾリン、トラマゾリンまたはキシロメタゾリンはこの目的に使用される；

(76) 少なくとも1つの血管拡張剤である物質、例え



アサザチン、バネタン、ペンサイクラン、ペンフロジ  
 ルヘミスクシネート、フブエニン、ブタルアミン、  
 シンナリジン、ジプロフィリン、ヘキシルチオプロリン、  
 イフェンプロジル、イソキネシブリン、モキシシライト、  
 ナフチドロワフル、ニコチニルアルコール、パバペリン、  
 フェノキシベンズアミン、ピリベジル、プリマペロン、  
 トラゾピン、トリメタジジン、ビンカミンまたはネサン  
 チノールニコチネート；

(ア7) 少なくとも1つの血管薬剤、例えばエスシン、ベンザロン、カルシウム・Dベシレート、ジヒドロエルゴタミンメシレート、ジオスミン、ヒドロキシエチルルチシド、ビグノゲノール、ルトンドーエシネート、トリベノンド、トロキサルチン、等；

(78) 少なくとも1つのビールズ鎮静剤、例えば免疫刺激薬、および/または添加薬剤、例えばモロキンジンまたはトロマンタジン、これらは免疫刺激薬の作用を刺激する。

(79) 1つの偶処理用薬、例えばデクスパンテノール、生長刺激因子、酵素またはホルモン、特に基礎物質を含む胞体とともに；ポピドン・イオダイド、直鎖でない脂肪酸、セチルビリジニウムクロリド、既知の抗生物質のキノリン誘導体および無菌剤が有用である；

(80) 少なくとも1つの毒作用を持つ物質または毒素:  
植物または微生物群からの一般的毒素、特に、1,5-ア  
セトキシルベノール、3-アセチルデオキシニパレノ

ル、3-アフラトキナーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、アセチル-T-2 毒素、アフラトキシンコロール B1、アフラトキシンコロール I1、アフラトキシン B1、アフラトキシン B2、アフラトキシン B2-アルファ、アフラトキシン G1、アフラトキシン G2、アフラトキシン G2-アルファ、アフラトキシン M1、アフラトキシン M2、アフラトキシン F1、アフラトキシン Q1、アルターナリオール-モノメチルエーテル、アウロベルチン B、ポリリナム トキシン D、コレラ毒素、シトロオピジリン、シトリニン、シクロピオアゾニン酸、シトカラシン A、シトカラシン B、シトカラシン C、シトカラシン D、シトカラシン、シトカラシン H、シトカラシン J、デオキシニバレルール、ジアセチキシルペノール、4、15-ジアセチルペルカノール、ジヒドロシトカラシン B、エンテロトキシン STA、フサレノン X、イソ T-2 毒素、O-メチルヌスチリグマトサイスチン、モノリフォルミン、モノアセチキシルペノール、ネオフラニオール、オクサトキシン A、パツリン、ペニシリン酸、ペルツシストキシン、ピクロトキシン、P-Rトキシン、プリアンニン、ラジシニン、ロジジン A、ルブラトキシン B、シルベントリオール、セカロン酸、スタフィロコカレンテロトキシン B、ヌスチリグマトサイスチン、ステプトリジン Q、ステプトリジン S、テントキシン、テトラヒドロデオキシアフラトキシン B1、トキシン

A、トキレン 11、HT-2 トキレン、T-2-テ  
トラオール、T-2 トキレン、トリゴテシン、トリコ  
テコロン、T-2 トリオール、ペルカリン A、ペル  
カロール、ボミトキシシ、ゼアラレノールおよびゼアラ  
レノン。

(81) 少なとも1つ以下のまたは動物の生長に影響する物質、例えは基礎神経芽細胞生長因子 (BFGF)、内皮細胞生長因子 (ECGF)、表皮生長因子 (EGF)、神経芽細胞生長因子 (FGF)、インシュリン、インシュリン様生長因子 1 (IGF 1)、インシュリン様生長因子 11 (LGF 11)、神経生長因子-ベータ (NGF-ベータ)、神経生長因子 2、5s (NGF 2、5s)、神経生長因子 7s (NGF 7s)、血小版-由来神経因子 (PDGF)、等。

(B2) 障壁と例えば皮膚上および／または内に、希、充りV-V、ガンマまたは他の照射に対する；有害生物学的薬剤例えばビールス、バクテリア、菌等に対する保護層を形成する担体および／または薬剤；担体成分および／または薬剤は化学的、生化学的、または生物学的手段による有害作用を妨害する若しくは係る有害薬剤の侵入を防止または減少させる；

(83) 少なくとも1つの殺菌・殺カビ剤、除草剤、有害生物防除剤、または殺昆虫剤、(84) 少なくとも1つの植物ホルモン、例えば、アブシレン酸、アブシレン酸-メチルエステル、3-アセチル-4-チアゾリジン

カルボン酸 1-アクリル-1-(3,7-ジメチルオクタリル)-ビビリジニウムプロピド、6-ペンジルアミノブリン、6-ペンジルグリモノブリン 9-(ペーテ-グルコシド)、プタンジジオ アシド モノ(2,2-ジメチルヒドドラジド)、クロロブリン クロリド、2-クロロエチルトリオス-(2'-メトキシエトキシ)シラン、2-(6-クロロノキソフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、2-(6-クロロプロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、2-(6-クロロプロフェノキシ)プロピオン酸、クロフィリニル酸、クロキシリン、6-クマリン酸、6-クマリン酸、シクロヘキサミド、アルファ、ペーテ-ジクロロシブチリン酸、2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロパノイルアセテッド、2,3-ジヒドロ-5,6-ジフェニル 1,4-オキササチン、ジヒドロゼアチン、6-(ガンマ、ガンマジメチルアルブアズ)ブリン リギンド、3-(2-[3,5-ジメチル-2-オキシチロヘキシル]-2-ヒドロキシエチル)-1-グルタルイミド、トランス-2-デデセンジヨイン酸、エチル-8-クロロ-1-イソダゾール-3-アルブアセテート、N,6-フルリルアデニシリン、6-フルアルアミナブリンリボド、ギベレリン酸メチルエステル、ギベレリン A3 アセテート、ギベレリン A1 メチルエステル、ギベレリン A4 メチルエステル、ギベレリン A5 メチルエステル、ギベレリン A7 メチルエステル、ギベ

レリン A9 メチルエステル、ギベレリン A3 メチルエステル 3, 13-ジオセチート、ギベレリン酸、アロギベレリン酸、ギベレリン酸メチルエステル、グリオキシム、22 (s)、23 (s) -ホモブラッシノリド、9-ヒドロキシフルオレン 9-カルボキシレート、インドール-3-酢酸、インドール-3-酢酸エチルエステル、インドール-3-プロパノイックアシッド、N6-(2-イソペンチニル) アデニン、N6-(2-イソペンチニル) アデノシン、2-イソプロピル-4-ジメチルアミノ-5-メチルフェニル-1-ビペリジン-カルボキシレートメチルクロリド、キネチングルコシド、キネチンボシド、メリシナルアルコール、1-メチルアデニン、メチル 2-クロロ-9-ヒドロキシ-フルオレン-9-カルボキシレート、メチル 3, 6-ジクロロ-9-アセチート、6-メチルメルカプトプリン、1-ナフチルアセチアミド、ノナノイックアシッド、メチルエステル、6-ビリジノ-1-プリン、ノトリアコクタノール、(-)-キサントキシシン、セアチン グルコシド、等；

(85) 少なくとも1つのフェロモンまたはフェロモン様物質、例えば(-)-ボルニルアセチート、トランス-7-デセノール、シス-5-デセニル アセチート、トランス-5-デセニル アセチート、2, 6-ジクロロフェノール、1, 7-ジオキサスピロ[55] ウンデカリン、トランス-8、トランス-10-ドデカジエノール

([E, E]-8, 10-DDDOL), トランス-7、シス-9-ドデカジエニル アセチート ([E, Z]-7, 9-DDDA), トランス-8、トランス-10-ドデカジエニル アセチート ([E, E]-8, 10-DDDA), シス-7-ドデセン-1-オール (Z-7-DDOL), トランス-10-ドデセノール、シス-7-ドデセニル アセチート (Z-7-DDA), シス-8-ドデセニル アセチート、トランス-8-ドデセニルアセチート、11-ドデセニル アセチート、シス-7, 8-エポキシ-2-メチル-オクタデカン、シス-9-ヘネイコセン、シス-7, シス-11-ヘキサデカジエニルアセチート ([Z, Z]-7, 11-HDDA), シス-7, トランス-11-ヘキサデカジエニルアセチート ([Z, E]-7, 11-HDDA), シス-9-ヘキサデセニル (Z-9-HDAL), シス-11-ヘキサデセニル (Z-11-HDAL), シス-11-ヘキサデセノール (Z-11-HDOL), シス-11-ヘキサデセニルアセチート (Z-11-HDA), トランス-2-ヘキサニルアセチート、シス-7-テトラデセニル (Z-7-TDAL), シス-9-テトラデセノール (ミリストレイルアルコール; Z-9-TDOL), シス-7-テトラデセノール (Z-7-TDOL), シス-11-テトラデセノール、シス-7-テトラデセニルアセチート (Z-7-TDA), シス-9-テトラデセニルアセチート (ミリストレイル

アセチート (Z-9-TDA), シス-11-テトラデセニルアセチート (Z-11-TDA), トランス-11-テトラデセニルアセチート (E-11-TDA), シス-9-テトラデセニルホルメート (ミリストレイルホルメート; Z-9-TDF), イソアミルアセチート (酢酸 3-メチルブチルエステル)、2-メチル-3-ブテン-2-オール、3-メチル-2-シクロヘキセン-1-オール、シス-14-メチル-8-ヘキサデセニル、シス-2-メチル-7-オクタデセン、4-メチルビロール-2-カルボン酸、メチルエステル (メチル 4-メチルビロール 2-カルボキシレート) シス-13-オクタデセニル 13-オクタデシン-1-オール、2-(フェニル) エチルプロピオネート (フェニルエタノール プロパノエート)、プロピルシクロヘキシルアセチート、シス-9, トランス-11-テトラデカジエノール ([Z, E]-9, 11-TDOL), シス-9, トランス-11-テトラデカジエニルアセチート ([Z, E]-9, 11-TDDA), シス-9, トランス-12-テトラデカジエニルアセチート ([Z, E]-9, 12-TDDA), トリクロ酢酸エステル、シス-9-トリコセン、ウンデカノール、等；

(86) 少なくとも1つの色素または1つの染色物質、

(87) 少なくとも1つのカルボヒドレート；

カルボヒドレートは、通常、一般式  $CX(H2O)_Y$

例えば、砂糖、スターチ、セルロース中に、そして、さらに多くの異なる方法で誘導される。

モノマー性カルボヒドレート糖基は、例えば、天然単糖残基、多くは、アルドースまたはケトース型のペントースまたはヘキソースの付加体であり、原則的にL-またはD-の立体配置をとる。立体障害によりそしてこれらの大きな生物学的関連性から、後者のみが以下に開示する。

(以下余白)

5つの炭素原子のアルドース（アルドーペントース、または単にペントース）は、例えばD-アラビノース、D-リキノース、D-リボースまたはD-キシロースである。

5つの炭素原子を持つケトース（ケトーペントース）は、例えばD-リブロースまたはD-キシロコースである。

6つの炭素原子を持つアルドース（アルドーヘキソース、または単にヘキソース）は、例えばD-アロース、D-アルトロース、D-ガラクトース、D-グルコース、D-マンノース、D-タロースである。6つの炭素原子を持つケトース（または単にケトーヘキソース）は、例えばD-フルクトース、D-ブシノース、D-ソルボースまたはD-タグトースである。

ヘキソースは、非常にしばしば、環状で、例えば、ピラノース（アルドース）として存在する；アルファまたはベータ-D-グルコピラノースはこの2つの典型例である。他の型のヘキソースはフラノース、例えばアルファまたはベータ-D-フルクトースである。ピラノシル残基は特に好ましくヒドロキシ基に接合し、次いで糖基は1-または6-位に位置する；フラノシル残基は好ましくは1-または5-位の対応基に接合する。

カルボハイドレート残基は、さらに、天然二糖残基でありうる。例えば、2つのヘキソースからなるジサッカライド残基である。かかる二糖残基は、例えば、2つの

アルドース、例えばD-ガラクトースまたはD-グルコース、または1つのアルドース、例えばD-グルコースおよび1つのケトース、例えばフルクトースの結合から生じる；2つのアルドースから生じた二糖、例えばラクトースまたはマルトース、は好ましくはヒドロキシ基を通じてホスファチジル基に接合しており、これら是对応ピラノシル残基の6-位に位置する。アルドースとケトースから生成した二糖、例えばサッカロースは、好ましくは、ピラノシル残基の6-位の、またはフラノシル残基の1位のヒドロキシ基を通じて接合される。

カルボハイドレート残基は、さらに、いかなる誘導されたモノー、ジマーまたはオリゴ糖残基であり、これらは例えば、アルデヒド基および／または1または2つの末端ヒドロキシ基がカルボキシ基に酸化されている、例えばD-グルカル、D-グルコン、D-グルコロン酸残基である、全てのかかる残基は通常環状ラクトン残基の形である。誘導された単糖または二糖残基中のアルデヒドまたはケトース基は、さらに、ヒドロキシ基に還元されうる。例えばイソリトール、ソルビトールまたはD-マンノースである。さらに、個々のヒドロキシ基は水素原子で置換されうる。例えばデスオキシ糖、例えばD-デスオキシ-D-リボース、L-フコースまたはL-ラムノース、またはアミノ基を通じて、例えばアミノ糖、例えばD-ガラクトースアミン、またはD-グルコースアミンである。

カルボハイドレートは、1つの前記単糖または二糖に始まり、強硬化剤、例えば過ヨウ素酸、による開裂反応により生じる。生物学的に最も重要なまたは最も活性なカルボハイドレートの中では、例えば2-アセトアミド-N-（エプシロン-アミノ-カプロイル）-2-デオキシ-ペクター-グルコピラノシルアミン、2-アセトアミド-1-アミノ-1,2-ジデオキシ-ペクター-グルコピラノース、2-アセトアミド-1-ペクター（アスパルタミド）-1,2-ジデオキシ-グルコース、2-アセトアミド-4,6-0-ベンジリデン-2-デオキシ-ペクター-グルコピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシアロース、3-アセトアミド-3-デオキシアロース、2-アセトアミド-2-デオキシ-3-0-（ペクター-ガラクトピラノシル）-ガラクトピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0-（[4-0-ペクター-ガラクトピラノシル-ペクター-ガラクトピラノシル]-ペクター-ガラクトピラノシル）-グルコピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシ-3-0-（ペクター-ガラクトピラノシル）-アルファ-グルコピラノース、6-0-（2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0-〔ペクター-ガラクトピラノシル〕-ペクター-グルコピラノシル）-ガラクトピラノース、4-0-アセトアミド-2-デオキシ-6-0-（ペクター-ガラクト-4-0-〔6-0-〔2-アセトアミド-2-デオキシ-ペクター-グルコピラノシル〕-ペクター-ガラクト

ピラノシル）-グルコピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシガラクトース、2-アセトアミド-2-デオキシグルコース、3-アセトアミド-3-デオキシグルコース、ピラノース、6-0-（2-アセトアミド-2-デオキシ-ペクター-グルコピラノシル）-ガラクトピラノース、2-アセトアミド-2-デオキシ-1-チオ-ペクター-グルコピラノース、3,4,6-トリアセテート、アセトビルビン酸、N-アセチルコンドロサミン、N-アセチルガラクトースアミン、N-アセチルグルコースアミン、1-ホスフェート、N-アセチルグルコースアミン、3-スルフェート、N-アセチルグルコースアミン、6-スルフェート、N-アセチルヘパリン、N-アセチルラクトースアミン、N-アセチル-ペクターマンノースアミン、N-アセチルニウラムンシ、N-アセチルニウラムンシ-ラクトース、1-0-アセチル-2,3,5-トリ-0-ベンジリデン-ペクター-リボフラノース、トランス-アコニチン酸、アデニン-9-ペクター-アラビノフラノシド、アデニン 5'-ジホスフェート-グルコース、アデニン 5'-ジホスフェート-マンノース、アドナイト、アドニール、アドノース、アガー、アルギン、アルギン酸、ペクター-アロース、アルファ-グリセロホスフェート、アルファ-ケトグルタル酸、アルトロース、（-）-アルトロース、D-アミノ-ベンジル



エリスリトール、エリスローペンツォース、エリスロース、エリスロース 4-ホスフェート、エリスロース、エスクリン、17-ペーター-エストラジオール-3-β-グルクロニド 17-スルフェート、エストリオール、グルクロニド、エストロン ペーター-グルクロニド、エトジン、エチル 4-0-ペーター-D-ガラクトビラノシル) -ペーター-D-グルコビラノリド、エチル 12-アセトアミド-4-0- (2-アセトアミド-2-デオキシ-ペーター-グルコビラノシル) -6-0- (アルファ-β-グルコビラノシル) -2-デオキシ-ペーター-グルコビラノリド、エチル 2-アセトアミド-2-デオキシ-4-0- (4-0-アルファ-ガラクトビラノシル-ペーター-ガラクトビラノシル) -ペーター-グルコビラノリド、エチルセルロースエチレングリコールキチン、エチル 4-0- (4-0-アルファ-ガラクト-ビラノシル-ペーター-ガラクトビラノシル) -ペーター-グルコビラノリド、エチル 4-0-ペーター-ガラクトビラノシル-ペーター-グルコビラノリド、エチル ビルベート、エチル ペーター-チオグルコリド、エチオコラシ-3アルファ-オール-17-オン、グルクロニド、フィコール、6-フルオロ-6-デオキシグルコース、フラングロシド、フラキシン、フルクトサジン、ペーター-(1)フルクトース、フルクトース-1, 6-ジホスフェート、フルクトース-2, 6-ホスフェート、フルクトース-1-ホスフェート、フルクトース-6-ホスフェート、フ

コイダシ、フコース、アルファ-(1) -フコース-1-ホスフェート、フコシルアミン、2' -フコシルラク トース、3-フコシルラク トース、フマル酸、ガラク タール、ガラクサチール、ガラクトビラノシルアミン、3-0-ペーター-ガラクトビラノシル-アラビノース、4-0-ペーター-ガラクトビラノシル-フルクトフラノ ス、4-0- (4-0-ペーター-ガラクトビラノシル-ペーター-ガラクトビラノシル) -グルコビラノース、4-0-アルファ-ガラクトビラノシル-ガラクトビラ ノース、6-0-ペーター-ガラクトビラノシル-ガラクト ス、4-0- (ペーター-ガラクトビラノシル) -アル ファーマンノビラノース、アルファ-ガラクトビラノシ ル 1-ホスフェート、ガラクトビラノシル-ペーター-チオ-ガラクトビラノリド、(+) ガラクトースアミン、アルファ-ガラクトースアミン 1-ホスフェート、アルファ-ガラクトース 1-ホスフェート、ガラクトース 6-ホスフェート、ガラクトース 6-スルフェート、6- (アルファ-ガラクトシド) グルコース、ガラ クトロン酸、ペーター-ゲンチオビオース、グルカン、グ ルシトール、グルコヘプトン酸、グルコヘプトース、グ ルコヘプトルース、グルコネート 6-ホスフェート、グルコン酸、1-0-アルファ-グルコビラノシル-ペー ター-フルクトフラノリド、6-0-アルファ-グルコ ビラノシルフルクトース、1-0-アルファ-グルコビ ラノシル-アルファ-グルコビラノリド、4-0-ペー

ター-グルコビラノシルグルコビラノース、4-0- (4-0- [6-0-アルファ-グルコビラノシル-アルファ-グルコビラノシル) -アルファ-グルコビラノシル)

グルコビラノース、(+) グルコースアミン、アルファ-グルコースアミン 6-2, 3-ジスルフェート、アルファ-グルコースアミン 1-ホスフェート、グル コースアミン 6-ホスフェート、グルコースアミン 2-スルフェート、アルファ-グルコースアミン 3-スルフェート、グルコースアミン 6-スルフェート、グルコースアミン酸、グルコース、アルファ-グルコ ス 1, 6-ジホスフェート、グルコース 1-ホスフェート、グルコース 6-ホスフェート、グルコース 6-スルフェート、グルクロナミド、グルクロン酸、アルファ-グルクロン酸 1-ホスフェート、グリセル アルデヒド、グリセルアルデヒド 3-ホスフェート、グリセレート 2, 3-ジホスフェート、グリセレート 3-ホスフェート、グリセラル酸、アルファ-グリセ ロホスフェート、ペーター-グリセロホスフェート、グリ コーゲン、グリコールアルデヒド、グリコール キトサシ、n-グリコリルニエウラミン酸、グリシル酸、グリ オキシル酸、グアニシン、5' -β-ジホスフォグルコース、グロース、ガム (アクリロイド、アガー、アラブ、カザギ ナン、ダマ、エレ、ガッパ、グアイアック、グア、カラヤ、ロクストボーン、マスト、ポンチアック、ストラクス、トラガcant、キサンタン)、ヘパリン結

よびヘパリン様物質 (メソグリカン、スロデキシド、等)、ヘパタキス (2, 3, 6-トリ-0-メチル) -ペー ター-シクロデキストリン、ヘパタノール-N-メチル ガミド、ホ-ヘプチル ペーター-グルコビラノリド、ヘ スペリジン、n-ヘキシル-ペーター-グルコビラノリド、ヒアルロン酸、16-アルファ-ヒドロキシエストラノ ングルクロニド、ヒドロキシエチル ステーチ、ヒドロキ シプロビルメチル-セルロース、8-ヒドロキシキノリ ン-ペーター-グルコビラノリド、8-ヒドロキシキノリ ン、グルクロニド、イドース、(-) -イドース、イン ドール-3-乳糖、インドキシル-ペーター-グルコシド、エビ-イノシトール、ミオ-イノシトール、ミオ-イノ シトール ビホスフェート、ミオ-イノシトール-1, 2-シル ホスフェート、サイロ-イノシトール、イノ シトールヘキホスフェート、イノシトールヘキサス フェート、ミオ-インソイトール 2-モノホスフェート、ミオ-イノシトール トリスホスフェート、(q) -エビ-イノソース-2, サイロイノソース、イタリン、イソマルトース、イソマルトリオース、イソソルビッ トジナトリート、11-ケトアンドロステロリン ペーター-グルクロニド、2-ケトグルコン酸、5-ケトグ ルコン酸、アルファケトプロピオン酸、ラクタール、乳 酸、ラクチトール、ラクチビオン酸、ラクト-N-メチ ラオース、ラクトース、アルファ-ラクトース 1-ホ



ーモノホスフォアデノシシ 5'ージホスフォリボース、  
 2'ーモノホスフォイノシシ 5'ージホスフォリボース、  
 ムラミン、ムラミン酸、ナリジン、乳糖ナトリウム、  
 ナトリウムポリバクテート、ビルビン酸ナトリウム、ネ  
 オアガロビオース、ネオアガロヘキサイトール、ネオア  
 ガロヘキサオース、ネオアガロクトラオース、ペーター  
 ネオカラビオース、ネオカラビオース 4/1ーヌルフェ  
 ウート、ネオカラヘキサオース(2/4, 4/1, 4/3,  
 4/5)ーネトラスルフェート、ネオカラテトラオ  
 ース(4/1, 4/3)ージスルフェート、ネオカラテ  
 トラオース(4/1)ーヌルフェート、ネオヘスベリジ  
 ン、ジヒドロカルコシ、ネオヘスベリジン、ネウラミ  
 ン酸、ネウラミン酸、ペーターメルグリコシド、ネウ  
 ラミンーラクトース、ニガラシ、ニガラシテトラサッカ  
 ライド、ニゲロース、nーノニル グルコシド、nーノ  
 ニル ペーターグルコビラノシド、オクタデシルチオ  
 エチル 4ーoーアルファーガラクトビラノシルーペー  
 ターガラクトビラノシド、オクタデシルチオエチル 4  
 ーoー(4ーoー[6ーoーアルファーグルコビラノシ  
 ルーアルファーグルコビラノシル]ーアルファーグルコ  
 ビラノシル)ーペーターグルコビラノシド、オクタデシ  
 ル nーメチルグルカミド、nーオクチル  
 アルファーグルコビラノシド、nーオクチルーペーター  
 グルコビラノシド、酸化スターチ、パッキマン、パラチ  
 ノース、パノース、ペンタエリスリトール、ペンタエリ

スリトール ジフォルマル、1, 2, 3, 4, 5ーベン  
 タヒドロキシ、カブロン酸、ペントサンポリスルフェ  
 ート、ペルセイトール、フェノールフタレイン、グルクロ  
 ン酸、フェノールフタレイン モノーペーターグルコレ  
 ジュロシ フェニル 2ーアセトアミド2ーデオキシ  
 アルファーガラクトビラノシド、フェニル 2ーアセ  
 トアミド2ーデオキシアルファーグルコビラノシド、  
 アルファーフェニルNーアセチルグルコースアミ  
 ド、ペーターフェニル Nーアセチルグルコースアミ  
 ニド、フェニルエチル ペーターガラクトシド、フェニ  
 ルーペーターガラクトビラノシド、フェニル ペーター  
 ガラクトシド、フェニル アルファーグルコビラノシド、  
 フェニル ペーターグルコビラノシド、フェニル アル  
 ファーグルコシド、フェニル ペーターグルコシド、フ  
 エニル ペーターグルコシド、ペーターフェニル乳糖、  
 フェニル アルファーマンノビラノシド、ペーターフ  
 エニルビルビン酸、フェニル ペーターチオガラクトビ  
 ラノシド、フェニル ペーターチオガラクトシド、ホスフ  
 ォ(エノール)ビルベート、(+)2ーホスフオグリセ  
 リン酸、(-)3ーホスフオグリセリン酸、ホスフオ  
 ヒドロキシビルビン酸、5ーホスフオリボース 1ー  
 チイルホスフエート、フィチン酸、ポリNーアセチ  
 ルグルコースアミン、ポリガラクトロン酸、ポリガラク  
 トン酸メチルエステル、ポリバクテート、ナトリウム、  
 ポリサッカライド、5ペーターブレグナン3アルファ、

2oアルファージオール、グルクロニド、nープロピル  
 4ーoーペーターガラクトビラノシルーペーターグル  
 コビラノシド、アルサシ、ナイロース、プルラン、  
 ネノリル8 ペーターグルクロン酸、(+)ラフィノ  
 ース、アルファーラムノース、ラボニン、リビトール、  
 リボノラクトン、リボース、Dー2ーリボース、アルフ  
 ェーリボース 1ーホスフェート、リボース 2ーホス  
 フェート、リボース 3ーホスフェート、リボース 5  
 ーホスフェート、リブローシ、リブローシ1、5ージ  
 ホスフェート、リブローシ 6ーホスフェート、サッカ  
 リン酸、サッカロ乳糖、サッカロース、サリシン、サル  
 コ乳糖、スカンジゲルースーアルファーデキストリン、  
 スカンジゲルースーペーターデキストリン、セドヘブ  
 ツロサン、セドヘブツロース 1, 7ージホスフェート、  
 シアリン酸、シアリルラクトース、シニグリン、ソルビ  
 トール、ソルビトール 6ーホスフェート、(+)ソ  
 ルボース、(-)ソルボース、スターキオース、スターチ、  
 ストラックス、スタイヤックス、スクロース、スクロ  
 ース モノカブレート、タクトース、アルファクトース、  
 (-)ータロース、酒石酸、チストステロンーペーター  
 グルコニド、2, 3, 4, 6ーテトラオーロメチル  
 グルコビラノシド、チオジグルコシド、1ーチオーペ  
 ターガラクトビラノシド、ペーターチオグルコース、5  
 ーチオグルコース、5ーチオグルコース 6ーホスフェ  
 ート、トレイトール、トレオース、(+)トレオース、

(-)トレオース、チミジン 5'ージホスフオグルコ  
 ース、チミジン 1ーペーターアラビノフラノシド、ト  
 ラガント、(+)トレハロース、トリフルオロチミン、  
 デオキシリボシド、3, 3', 5ートリヒドロキシ4'ー  
 メトキシシスチルペン3ーoーペーターグルコシド、  
 トリメチルシリル(+)アラビノース、トリメチルシリ  
 ルデシルトール、トリメチルシリルーペーター(-)フル  
 クトース、トリメチルシリル(+)ガラクトース、トリ  
 メチルシリルーアルファ(+)ーグルコース、トリメ  
 チルシリル(+) マニトール、トリメチルシリル  
 (+)ラムノース、トリメチルシリル(-)ソルビ  
 トール、トリメチルシリル(+)キシロース、ラクテ1ー  
 ートリチルグリセロール、(+)-アラノース、nーウ  
 デシル ペーターグルコビラノシド、ウラシル ペ  
 ターアラビノフラノシド、ウリジン 5'ージホスフ  
 ーNーアセチルグルコースアミン、ウリジン 5'ージ  
 ホスフオガラクトース、ウリジン 5'ージホスフオ  
 グルコース、ウリジン 5'ージホスフオーグルクロン酸、  
 ウリジン 5'ージホスフオマンノース、ウリジン 5'  
 ージホスフオキシロース、バンコマイシン、キサンタ  
 ン、キシラン、キシライト、キシリトール、キシロビ  
 オース、アルファーキシロビラノシル 1ーホスフェ  
 ート、キシロース、アルファーキシロース 1ーホスフェ  
 ート、キシロース 5ーホスフェート、キシロトリオ  
 ース、キシロロース、キシロロース 5ーホスフェート、





ser-Tyr-Ser-Met}, 1-10 (Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly), 1-17, 1-24および1-39, 11-24, 18-39, Ala-Ala, ベータ-Ala-Ala, Ala-Ala-Ala, Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Phe, 7-アミノ-4-メチルクマリン, Ala-Ala-Phe, p-ニトロフェニル, Ala-Ala-Val-Ala, p-ニトロフェニル, Ala-Arg-Pro-Gly-Tyr-Leu-Ala-Phe-Pro-Arg-Met, アミノ, ベータ-Ala-Arg-Ser-Ala-Pro-Thr-Pro-Met-Ser-Pro-Tyr, Ala-Asn, Ala-Asp, Ala-Glu, Ala-Gln-Ala-Gln-Lys-Ala-Ala, Ala-Gly, ベータ-Ala-Gly, Ala-Gly-Glu-Gly-Leu-Ser-Ser-Pro-Phe-Tyr-Ser-Leu-Ala-Ala-Pro-Gln-Arg-Phe, アミノ, Ala-Gly-Gly, Ala-Gly-Ser-Glu, Ala-His, ベータ-Ala-His, Ala-イソGln-Lys-Ala-Ala, Ala-Ile, Ala-Leu, ベータ-Ala-Leu, Ala-Leu-

r-Ala-Ala-Arg-Gly, Arg-Asp, Arg-Glu, Arg-Gly, Arg-Gly-Ala, Arg-Gly-Asp-Ser, Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Ala-Ser-Ser-Lys-Pro, Arg-Gly-Glu-Ser, Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Ala, Arg-His-Phe, Arg-Ile, Arg-Leu, Arg-Lys, Arg-Lys-Asp-Val-Thr, Arg-Phe, Arg-Phe-Asp-Ser, Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg, Arg-Ser-Arg, Arg-Ser-Arg-His-Phe, Arg-Val, Asn-Pro-Asn-Ala-Asn-Pro-Asn-Ala, Asn-Pro-Asn-Ala-Asn-Pro-Asn-Ala-Asn-Pro-Asn-Ala, アルファ-Asp-Ala, Asp-Ala-Glu-Asn-Leu-Ile-Asp-Ser-Phe-Gln-Glu-Ile-Val, Asp-Asp, アルファ-Asp-Glu, アルファ-Asp-Gly, ベータ-Asp-Gly, ベータ-Asp-His, Asp-Leu, アミノ, ベータ-Asp-Leu, アルファ-Asp-Lys, アルファ-Asp-Phe, アミノ, アルファ-Asp-Phe, アルファ-Asp-Phe, メチルエステル, ベータ-Asp-Phe-メチルエス

Ala, Ala-Leu-Ala-Leu, Ala-Leu-Gly, Ala-Lys, ベータ-Ala-Lys, Ala-Met, N-ベータ-Ala-1-メチル-His, Ala-ノルVal, Ala-Phe, ベータ-Ala-Phe, Ala-Phe-Lys, 7-アミノ-4-メチルクマリン, Ala-Pro, Ala-Pro-Gly, Ala-サルニン, Ala-Ser, Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr, Ala-Ser-Thr-Thr-Thr-Thr-Asn-Tyr-Thr, アミノ, Ala-Trp, ベータ-Ala-Trp, Ala-Tyr, Ala-Val, ベータ-Ala-Val, ベータ-Ala-Trp-Met-Asp-Phe, アミノ, アリテニン, アマニチン, アマスタチン, アンギオテンシン I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-Met-Leu), I, I, I (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe), I, I, Iおよび関連ペプチド, アンギオテンシン II 誘導体, アンギオテンシン II 受容体薬物結合, アンギオテンシン転化酵素およびその阻害剤 (例えば, エンチペイン, ベスタチン, ホモスタチン, E-64, エラスタチナール, 等), アンセリン, アンチド, アルブミン, アルギニン, アルブミン-Ala-Gly, Arg-Ala, Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Ty

テル, アルファ-Asp-Ser-Asp-Pro-Arg, Asp-Val, ベータ-Asp-Val, 心臓ナトリウム排泄増加ペプチド, 特にそのフラグメント 1-32 および 5-28, 心臓ペプチン I, I, I および I, I, I, アリクリン A および B, ボーバリン, ペニシリン, ベスタチン, N-ペニシリン化ペプチド, 大ガストリン I, ボンベリン, (D-Phe12, Leu14) (Tyr4), (Lys3)-ボンベリン, (Tyr4)-ボンベリン, アドレナリン, メジャードコサペプチドおよびドコサペプチド, プラズマキニン (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) および関連ペプチド, プラズマキニン増強剤, 血管ナトリウム排泄増加ペプチド, グカリン, ブルシン, S-1-フルタル-Cys, カルレイン, カルシニン, カルシニン因子関連ペプチド I および II, カルモデニン結合ドメイン, N-カルボキシメチル-Phe-Leu, N- (R, S)-2-カルボキシ-3-フェニルプロピオンil Leu, 心臓作用ペプチド A および B, カルノシン, ベータ-カソモルヒネ, CD4, セレブリン, N-テロアセチル-Gly-Gly, ケモカクチックペプチド, 例えばホルミル化物質, コレシトキニン, フラグメント, 例えばコレシトキニン, オクタペプチド, コレリン, 等。

また記述するに値するものはカラーゲンペプチド, コニコスタチン, コニコトリピン放出ファクター, コニコ

シン G1, M1, およびGVIA, コルチコトロピン-様分泌ペプチド、カルチコトロピン放出ファクターおよび関連ペプチド、C-ペプチド、Tyr-C-ペプチド、環状カルシトニン遺伝子関連ペプチド、環状(His-Phe)、環状(His-Pro)、環状(Leu-Gly)、環状(Pro-Gly)、Cys-Asp-Pro-Gly-Tyr-Ile-Ser-Arg-アミド、Cys-Gln-Asp-Ser-Glu-Thr-Arg-Thr-Phe-Thr、DAGO、デルタ睡眠誘発ペプチド、デルモルフィン、(Ser(Ac)7)-デルモルフィン、糖尿病関連ペプチドおよびそのアミド、N-アルファ、N-エプシロン-ジアセチル-Lys-Ala-Ala-N-2, 4-ジニトロフェニル-Pro-Gln-Gly-Ile-Ile-Gly-Gln-Arg、ジプロチン A、ダイノルフィン例えば、ダイノルフィン A (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln)、フラグメント 1-6 (ロイシン エンセファリン-Arg)、1-8、1-13 または E-64、ダイノルフィン B、エペラクチン (例えば、A および B) エカリン、エラスチナーゼ、エドインおよび関連ペプチド、アルファ、ベータ、およびガンマ-エンドルフィン、エンドチリン、エンドルフィン (例えば、アルファ-ベータ-リポトリ

ピン 61-75)、(Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr)、ベータ (=ベータ-リポトリピン 61-91) および他のベータ-リポトリピンフラグメント、エンセファリンおよび Leu-エンセファリン (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) および関連ペプチド、エンセファリナーゼ抑制剤 (例えば、エピアマスタチン、エビベスタチン、フェロキシミン、ロイベプチン、ベスタチン、Nle-Sta-Ala-Sta)、エキノフィロタキチックテトラペプチド、エピアマスタチン、エビベスタチン、(Cys(Acm)20, 31)-表皮生長因子およびフラグメントまたは受容体、表皮有糸分裂抑制ペプチド、トランス-エポキシタシニル-Leu-アミド (4-ダニジン) プタン、エリスロポエチンおよびフラグメント、S-エチルグルタチオン、フィブリノーゲン関連ペプチド、フィブリノペプチド A および B、Tyr-フィブリノペプチド A、(Glu)-フィブリノペプチド S、フィブリノペプチド B-Thr、フィブロラスト生長因子フラグメント 1-11、フェリクラーゴナドコピン放出ペプチド、N-ホルミル化ペプチド、フェロキシミン、N-(3-(フェリル)アクリロイル) ペプチド誘導体、ガラニン、GAP 1-13、胃速抑制ペプチド、ガストリン関連ペプチド、および誘導体、ガストリ

ン関連ペプチド、胃腸管ペプチド (例えば、Ala-Trp-Met-Asp-Phe-アミド、ボムベシン、カニルレイン、コレンストキニール、ゲラニン、ガストリン、グルカゴン、モチリン、ニューロペプチド K、パンクレアチン・ホリペプチド、パンクレオグミン、Phi-27、セクレチン、パロニン、等)、Gln-Ala-Thr-Val-Gly-Asp-Val-Asn-Thr-Asp-Arg-Pro-Gly-Leu-Leu-Asp-Leu-Lys、(デス-His1, Glu9)-グルカゴン アミド、グルカゴン (1-37)、グルカゴン-様 ペプチド 1、アルファ-Glu-Ala, Glu-Ala-Glu, Glu-Ala-Glu=Asn、アルファ-Glu-Glu、ガンマ-Glu-Gln、ガンマ-Glu-Gly、PGlu-Gly-Arg-Phe-アミド、アルファ-Glu-Gly-Phe、ガンマ-Glu-His、ガンマ-Glu-Leu、アルファ-Glu-Arg-Lys、ガンマ-Glu-Asp-Asn-Lys、N-ガンマ-Glu-Phe、PGlu-Ser-Leu-Arg-Trp-アミド、アルファ-Glu-Trp、ガンマ-Glu-Trp、ガンマ-Glu-Tyr、アルファ-Glu-Val、ガンマ-Glu-Val、PGlu-Val-Asn-Phe-Ser-Pro-Gly-Trp-Gly-Thr アミド、A-Glu-Val-Phe、グルタチオンおよび関連ペプチド、グ

ルタチオンスルフォン酸、Gly-Ala、Gly-ベータ-Ala、Gly-Ala-Ala、Gly-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala、Gly-Ala-Tyr、Gly-アルファ-アミノ酪酸、Gly-ガンマ-アミノ酪酸、Gly-Arg-Ala-Asp-Ser-Pro-Lys、Gly-Arg-Ala-Asp-Ser-Pro-OH、Gly-Arg-Gly-Asp-Ser、Gly-Arg-Gly-Asp-Asn-Pro-OH、Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-OH、Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Lys、Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-OH、Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro、Gly-Arg-Gly-Asp-Thr-Pro-OH、Gly-Arg-p-ニトロアニリド、Gly-Arg-Gly-Asp、Gly-Arg-Gly-Asp-Ser、Gly-Asn、Gly-Asp、Gly-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys、Gly-Glu、Gly-Gly-およびこれらの誘導体例えばメチル、エチルまたはベンジルエステルまたはアミド、Gly-Gly-Ala、Gly-Gly-Arg、Gly-Gly-Gly、Gly-Gly-Gly-Gly、Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Lys、Gly-Gly-Phe、Gly-Gly-Phe

e-Leu, Gly-Gly-Phe-Leu アミド、  
Gly-Gly-Phe-Met, Gly-Gly-Phe-Met アミド、Gly-Gly-サルコシン、  
Gly-Gly-Tyr-Arg, Gly-Gly-Val, Gly-His, Gly-His-Arg-Pro, Gly-His-Gly, Gly-His-Lys, Gly-His-Lys-OH, Gly-Ile, Gly-Leu アミド、Gly-Leu, Gly-Leu-Ala, Gly-Leu-Phe, Gly-Leu-Tyr, Gly-Lys, Gly-Met, Gly-ノルVal, Gly-Phe アミド、Gly-Phe, Gly-Phe-Ala, Gly-Phe-Arg, Gly-Phe-Leu, Gly-Phe-Phe, Gly-Pro, Gly-Pro-Ala, Gly-Pro-Arg, Gly-Pro-Arg-Pro, Gly-Pro-Arg-Pro-OH, Gly-Pro-Gly-Gly, Gly-Pro-Hidroキシ-Pro, Gly-サルコシン, Gly-Ser, Gly-Ser-Phe, Gly-Thr, Gly-Trp, Gly-Tyr アミド、Gly-Tyr, Gly-Tyr-Ala, Gly-Val, Gly-Phe-Ser, グラヌリペリンR、生長ホルモン放出因子およびそのフラグメント、ヘキサ-Ala, ヘキサ-Gly, ヒパリル(Hippuryl)-Arg(Hip-Arg), ヒパリル-Gly-Gly(Hip-

Gly-Gly)、ヒパリル-His-Leu(Hip-His-Leu)、ヒパリル-Lys、ヒパリル-Phe、ヒルグンおよびそのフラグメント、His-Ala, His-Gly, His-Leu, His-Leu-Gly-Leu-Ala-Arg, His-Lys, His-Phe, His-Ser, His-Tyr, H1V外皮蛋白(gp120)、ヒドラペプチド、p-ヒドロキシヒパリル-His-Leu、ハイパーカルセミア・マリアダニンシ因子(1-40)、インシュリン様BおよびC、P-イオド-Phe-Ile-Asn, Ile-Pro-Ile、インシュリン様生長因子1(特にフラグメント1-70)、インシュリン様生長因子11(特にそのフラグメント33-40)、インタロイキン-1Bフラグメント163-171、イソトシン、カニンニン(Asp-Val-Pro-Lys-Ser-Asp-AGly-Ile-Phe-Val-Gly-Leu-Met-NH2)カタカルシン(カルシトニン前駆ペプチド)、Tyr-カタカルシン、ケプチド、ケントシン、キョウトルフィン、ラミニン、ペプチド、ラミニン ペンタペプチド、ラミニンペプチド アミド、リウウシエンセファリンおよび関連ペプチド、リュウコバロキニン、Leu-Ala, Leu-Val-Ala, Leu-Arg, Leu-Asn, ロイコキニン1(Asp-Pro-Ala-Phe-Asn-Ser-Trp-Gly-NH2)および

び11、ロイシン-エンセファリン アミド(Leu-エンセファリン アミド)および関連ペプチド、Leu-Gly, Leu-Gly-Gly, Leu-Gly-Phe, Leu-Leu-Ala アミド、Leu-Leu, Leu-Leu-Ala アミド、Leu-Leu-Leu, Leu-Leu-Phe アミド、Leu-Leu-Tyr, Leu-Lys-Lys-Phe-Asn-Ala-Arg-Arg-Lys-Leu-Lys-Gly-Ala-Ile-Leu-Thr-Met-Leu-Ala, Leu-Met, Leu-Met-Tyr-Pro-Thr-Tyr-Leu-Lys, Leu-Phe, Leu-Pro, Leu-Pro-Pro-Ser-Arg, Leu-Ser, Leu-Ser-Phe, Leu-Trp, Leu-Tyr, Leu-Val, ロイコトリエン, Leu-Leu-メチルエステル、ロイペプチン, Leu-Ser-p-ニトロ-Phe-Nle-Ala-Leu メチルエステル、ペーターリポトリピン フラグメント、リトリン、ルテイン化ホルモン放出ホルモンおよび関連ペプチド、リンファサイト活性化ペプチド、Lys-Ala, Lys-Ala-7-アミド-4-メチルタマリン, Lys-Asp, Lys-Cys-Thr-Cys-Cys-Ala, Lys-Glu-Glu-Ala-Glu, Lys-Gly, Lys-Leu, Lys-Lys, Lys-Met, Lys-Phe, Lys-Pro-Pro-Thr-P

ro-Pro-Pro-Glu-Pro-Glu-Thr, Lys-血清胸腺因子, Lys-Trp-Lys, Lys-Tyr-Trp-Trp-Phe アミド、Lys-Val, マクロファージ 抑制ペプチド(クフトシン フラグメント 1-3, Thr-Lys-Pro)、マゲイニン1および11、肥満細胞脱粒化ペプチド、マストバラン、アルファ-交差因子、メラニン-濃縮ホルモン、MCDペプチド、アルファー、ペーター、ガンマー、およびデルターメラノサイト刺激ホルモンおよび関連ペプチド、メリチン、メトリレン、メトペーター-Ala, Met-Asn-Tyr-Leu-Ala-Phe-Pro-Arg-Met アミド、メチオニン エンセファリンおよび関連ペプチド、Met-Ala, Met-Ala-Ser, Met-Asn, メチオニル-エンセファリン(Met-エンセファリン, Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)および関連ペプチド、メチオニル-エンセファリン アミド(Met-エンセファリン アミド, Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-NH2)および関連ペプチド、Met-Gln-Trp-Asn-Ser-Thr-Thr-Phe-His-Gln-Thr-Leu-Gln-Asp-Pro-Arg-Val-Arg-Gly-Leu-Tyr-Phe-Pro-Ala-Gly-Gly, Met-Glu, Met-Gly, Met-Leu, Met-Leu-Phe, Met-Lys, Met-M

et、メトルファミド、Met-Phe、Met-Pro、Met-Ser、Met-Tyr-Phe アミド、Met-Val、N-メトキシカルボニル-Nle-Gly-Arg、p-ニトロアニリン、メトキシサクシニル-Ala-Ala-Pro-Val、メトキシサクシニル-Ala-Ala-Pro-Val アーミド、4-メチルクマリン、Met-ソマトロピン、軟体動物心臓興奮ペプチド、モルフィセプチン、(Val3)-モルフィセプチン、モチリン、MSH-放出抑制因子、ミエリン基質蛋白またはそのフラグメント、ナフチルアミド-誘導体である種々のペプチド、ペクターナフチル-Ala-Cys-Tyr-Trp-Lys-Val-Cys-Thr アミド、アルファ-ネオエンドルフィン、ペクター-ネオエンドルフィン、アルファ-ネウロキニン、ネウロキニン A、(サブスタンス K、ネウロメジン B、C、K、UB、U-25等、ネウロキニン AおよびB、ネウロペプチド KおよびY、ネウロフィン IおよびII、ネウロテニンおよび関連ペプチド、ニトロアニリド ペプチド 誘導体、Nle-Sta-Ala-Sta、ノルLeu-Arg-Phe アミド、オピオイド ペプチド (例えばアドレナール ペプチド E、Ala-Gly-Glu-Gly-Leu-Se

Phe-Met-Arg-Phe アミド、Phe-Phe、Phe-Phe-Phe、Phe-Phe-Phe-Phe、Phe-Phe-Phe-Phe-Phe-Phe、Phe-Pro、Phe-Ser-Tyr-Gly-Ala-Glu-Gly-Gln-Arg、Phe-Tyr、Phe-Val、PHI-27、PHEM-27、ホスフェルアミド、フィサラミン (pGlu-Ala-Asp-Pro-Asn-Lys-Phe-Tyr-Gly-Leu-Met-NH2)、プレプロエンセファリン フラグメント 128-140、プレッシノイン誘導体および関連ペプチド、Pro-Asn、プロクトリン (Arg-Tyr-Leu-Pro-Thr)、プロエンセファリン、Pro-His-Pro-Phe-His-Phe-Phe-Val-Tyr-Lys、Pro-Ala、Pro-Arg 4-メトキシペクターナフチルアミド、Pro-Asp、プログルミド、Pro-Gly、Pro-Gly-Gly、Pro-ヒドロキシ-Pro、Pro-Ile、Pro-Leu、Pro-Leu-Gly アミド、Pro-Met、Pro-Phe アミド、Pro-Phe、Pro-Phe-Arg アーミド-4-メチルクマリン、Pro-Phe-Gly-Lys、Pro-Trp、Pro-Tyr、Pro-Val、阻害AMP依存蛋白キナーゼおよびその抑制剤、パイロGlu-Ala-Glu、パイロGlu-Ala、パイロGlu-Ala-Glu、パイ

r-Ser-Pro-Phe-Trp-Ser-Leu-Ala-Ala-Pro-Gln-Arg-Phe-アミド、カゼインフラグメント、カソモルフィン、NCBZ-Pro-D-Leu、デルモルフィン、キオトルフィン、モルフィセプチン (Tyr-Pro-Phe-Pro-NH2)、メオルフアミド (Targ-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val、アドレノルフィン)、オステオカルシン (特にそのフラグメント 7-19)、オキテニンおよび関連ペプチド、パンクレアスタチンおよびそのフラグメント、例えば33-49、パンクレアチック ホリペプチド、パンクレオジン、パラチロイド ホルモンまたはそのフラグメント、特に1-34および1-84、ペンターAla、ペンターGly、ペンターPhe、ペプスタチンA、ペプチド YY、ペプチド T、フィロイジン、Phe-Ala-Ala-Pro-ニトロ-Phe-Phe-Val-Leu 4-ヒドロキシメチルエステル、Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe アミド、Phe-Ala、Phe-Gly、Phe-Gly-Gly、Phe-Gly-Gly-Phe、Phe-Gly-Phe-Gly、Phe-Leuアミド、Phe-Leu、Phe-Leu-Arg-Phe アミド、Phe-Leu-Glu-Glu-Ile、Phe-Leu-Glu-Glu-Leu、Phe-Leu-Glu-Glu-Val、Phe-Met、

ロGlu-Asn-Gly、パイロGlu-Gly-Arg、p-ニトロアニリド、パイロGlu-His-Gly アミド、パイロGlu-His-Gly、パイロGlu-His-Pro アミド、パイロGlu-His-Pro、パイロGlu-Lys-Trp-Ala-Pro、ラナチニン、レニン基体トリダカペプチド、N-(アルファ-ラムノピラノシロキネヒドロキシホスフィニル) Leu-Trp、サルコシル-Pro-Arg p-ニトロアニリド、サウバジン、糖原誘発ペプチド (Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu)、セクレチンおよび関連ペプチド、Ser-Ile-Gly-Ser-Leu-Ala-Lys、Ser-Ser-Ser、セルムサイミック 因子、Ser-Ala、Ser-ペクターAla、Ser-Asn、Ser-Asp、Ser-Arg-Gly-Arg-Gly、Ser-Glu、Ser-Gln、Ser-Gly、Ser-His、Ser-Leu、Ser-Met、Ser-Phe、Ser-Ser-Ser、Ser-Tyr、糖原誘発ペプチド、ソマトチンおよび関連ペプチド (例えば、シクロ(p-Trp-Lys-Thr-Phe-Pro-Phe)、ステロイド-発生活性化ポリペプチド、サブスタンス P (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH2) および関連ペプチド、各種ペプチドのN-サクシニル

誘導体、シンジファリン-20 (Tyr-D-Met (O)-Gly-Phe-オール)、テントキシン、トトラ-Ala、ナトラ-Gly、チオストレプトン、D-レチオールファン (エンセファリナーゼ抑制剤)、Thr-ベータ-Ala、Thr-Asp、Thr-Leu、Thr-Lys-Pro-Arg、Thr-Ser、Thr-Ser-Lys、Thr-Tyr-Ser、Thr-Val-Leu、テイモロイエチン フラグメント、テイモシン アルファ1およびそのフラグメント、胸腺癌因子、サイロカリントニン、サイトロロビン放出ホルモン、トシノン酸、トシル化ペプチド、変形生長因子、Trl-Ala、Trl-Ala-メチルエステル、Trp-Ala、Trp-Ala-Trp-Gly、Trp-Phe アミド、Trp-Glu、Trp-Gly、Trp-Gly-Gly、Trp-His-Trp-Leu-Gln-Leu、Trp-His-Trp-Leu-Gln-Leu-Lys-Pro-Gly-Gln-Pro-Met-Tyr、Trp-His-Trp-Leu-Ser-Phe-Ser-Lys-Gly-Glu-Pro-Met-Tyr、Trp-Leu、Trp-Met-Asp-Phe アミド、Trp-β-Leu-Arg-Phe アミド、Trp-Phe、Trp-Trp、Trp-Tyr、タフトシン (Thr-Lys-Pro-Arg) およびそのフラグメント、Tyr-Ala、Tyr-Ala-Gly、Tyr-Ala-Gly-Al

Ala-Ala-Phe、Val-Asp、Val-Glu、Val-Gln、Val-Glu-Glu-Ala-Glu、Val-Glu-Ser-Ser-Lys、Val-Gly、Val-Gly-Asp-Gln、Val-Gly-Gly、Val-Gly-Ser-Glu、Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly、Val-His-Leu-Thr-Pro、Val-His-Leu-Thr-Pro-Val-Glu-Lys、Val-Leu、Val-Lys、Val-Met、Val-Phe、Val-Pro、Val-Pro-Asp-Pro-Arg、Val-Pro-Leu、Val-Ser、Val-Thr、Val-Trp、Val-Tyr、Val-Tyr-Val、Val-Val、血管作用薬ペプチドおよび関連ペプチド、バソプレッシン関連ペプチド、バソトシンおよび関連ペプチド、キセノプリン、等。

延長されたポリペプチドは通常、既知構造とは関係なく、抗原と呼ばれる。本発明において、この語は単に、酵素または共酵素、接着-または識別分子、例えばCAMFまたはOMPまたはレクチン、組織適合性複合体、例えばMHC-IまたはMHC-II、または免疫グロブリン (抗体) -または全ての (生) 化学またはその (分子) 遺伝様子を意味する。本発明の適用において特に有用なのは、血中の蛋白が非極性基基、例えばアルキル、アシル、アルケノイル、等の形で置換される (生)

a-Val-Val-Asn-Asp-Leu、Tyr-Ala-Gly-N-メチル-Phe 2-ヒドロキシエチルアミド、Tyr-Ala-Phe-Met アミド、Tyr-Arg、Tyr-アトリオペプシン I、Tyr-Glu、Tyr-Gly、Tyr-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu、Tyr-Gly-Gly、Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Arg、Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val アミド、Tyr-Gly-Trp-Phe-Phe アミド、Tyr-Leu、Tyr-Phe、Tyr-Phe-Met-Arg-Phe アミド、Tyr-Phe-Phe アミド、Tyr-Pro-Leu-Gly-Phe アミド、Tyr-Pro-Phe-Pro アミド、Tyr-Pro-Val-Pro アミド、Tyr-Trp-Gly-Leu-Phe-Thr、Tyr-Tyr-Phe アミド、Tyr-Trp-Ala-Trp-Phe アミド、Tyr-Trp-Ala-Trp-Phe メチルアミド、Tyr-Tyr-Leu、Tyr-Tyr-Phe、Tyr-Tyr-Tyr、Tyr-Tyr-Tyr メチルエステル、Tyr-Tyr-Tyr-Tyr-Tyr-Tyr、Tyr-Val アミド、Tyr-Val、Tyr-Val-Gly、ウログタチン、ウロチニン I、パロシン、Val-Ala、Val-Ala-β-ニトロアミド、Val-

化学的様態である；しかしこれは厳密な限定ではない。

酵素は触媒的活性蛋白である。酵素は一般にこれらの基礎的機能に基いて分類される。本発明において最も重要な酵素を以下に示す (E、C、番号をカッコ内に記す)。

酸化還元酵素、例えば、アルコールデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 1)、アルコールデヒドロゲナーゼ (NADP 依存) (1, 1, 1, 2)、グリコールデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 6)、グリセロールフェートデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 8)、キシルコースリダクターゼ (1, 1, 1, 10)、ポリオールデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 14)、ソルビトルデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 14)、ミオノシトルデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 18)、ウリジン 5'-ジホスフェオグルコースデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 22)、グリオキサレートリダクターゼ (1, 1, 1, 26)、ラクテートデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 27)、ラクテートデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 28)、グリセレートデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 29)、ペーターヒドロキシブチレートデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 30)、ペーターヒドロキシアシル CoA デヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 35)、マレートデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 37)、マレート酵素 (1, 1, 1, 40)、イソントリックスデヒドロゲナーゼ (1, 1, 1, 42)、6-ホスフェオグルコネートデヒドロゲ

ナーゼ (1. 1. 1. 44)、グルコースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 47)、ペクターガラクトースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 48)、グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 49)、3アルファ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 50)、3ペクターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 51)、3アルファ、2ペクターヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 53)、3-ホスフोगリセレートデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 95)、フコースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 1. 122)、ラクトートデヒドロゲナーゼ (シトクローム) (1. 1. 2. 3)、グルコースオキシダーゼ (1. 1. 3. 4)、コレステロールオキシダーゼ (1. 1. 3. 6)、ガラクトースオキシダーゼ (1. 1. 3. 9)、アルコールオキシダーゼ (1. 1. 3. 13)、グリコレートオキシダーゼ (1. 1. 3. 15)、コリンオキシダーゼ (1. 1. 3. 17)、グリセロール-3-ホスフェートオキシダーゼ (1. 1. 3. 21)、キサンチンオキシダーゼ (1. 1. 3. 22)、アルコールデヒドロゲナーゼ (1. 1. 99. 8)、フルクトースデヒドロゲナーゼ (1. 1. 99. 11)、ホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼ (1. 2. 1. 1)、ホルメートデヒドロゲナーゼ (1. 2. 1. 2)、アルデヒドデヒドロゲナーゼ (1. 2. 1. 5)、グリセラルデヒド-3-ホスフェートデヒドロゲナーゼ (1.

2. 1. 12)、ガバゼ (1. 2. 1. 16)、ビルベートオキシダーゼ (1. 2. 3. 3)、オキサレートオキシダーゼ (1. 2. 3. 4)、ジヒドロオテートデヒドロゲナーゼ (1. 3. 3. 1)、リボオキシダーゼ (1. 3. 11. 12)、アラニンデヒドロゲナーゼ (1. 4. 1. 1)、グルタミク デヒドロゲナーゼ (1. 4. 1. 3)、グルタマートデヒドロゲナーゼ (NADP) (1. 4. 1. 4)、L-アミノ酸オキシダーゼ (1. 4. 3. 2)、D-アミノ酸オキシダーゼ (1. 4. 3. 3)、モノアミノオキシダーゼ (1. 4. 3. 4)、ジアミノオキシダーゼ (1. 4. 3. 6)、ジヒドロフェレートリダクターゼ (1. 5. 1. 3)、5, 10-メチレンテトラヒドロフェレートデヒドロゲナーゼ (1. 5. 1. 5)、サッカロビンデヒドロゲナーゼ NAD+ (1. 5. 1. 7)、オクトビンデヒドロゲナーゼ (1. 5. 1. 11)、サルコシンオキシダーゼ (1. 5. 3. 1)、サルコシンデヒドロゲナーゼ (1. 5. 99. 1)、グルタチオンリダクターゼ (1. 6. 4. 2)、フェリドキシリン-NADP+リダクターゼ (1. 6. 7. 1)、NADPH-FMN オキシドリダクターゼ (1. 6. 99. 1)、チトクローム C リダクターゼ (1. 6. 99. 3)、NADH-Fm n オキシドリダクターゼ (1. 6. 99. 3)、ジヒドロブチリジン リダクターゼ (1. 6. 99. 7)、ウリカーゼ (1. 7. 3. 3)、リアフォラーゼ (1.

8. 1. 4)、リボアミドデヒドロゲナーゼ (1. 8. 1. 4)、チトクロームオキシダーゼ (1. 9. 3. 1)、ナイトレートリダクターゼ (1. 9. 6. 1)、フェノラーゼ (1. 10. 3. 1)、セルプラスミン (1. 10. 3. 2)、アスコルベートオキシダーゼ (1. 10. 3. 3)、NADHペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 1)、カタラーゼ (1. 11. 1. 6)、ラクトペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 7)、ミエロペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 7)、ペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 7)、グルタチオンペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 9)、クロロペルオキシダーゼ (1. 11. 1. 10)、リボオキシダーゼ (1. 13. 1. 12)、プロトカテクト 3, 4-ジオキシダーゼ (1. 13. 1. 3)、ルシフェラーゼ (ツチボタル) (1. 13. 1. 2. 7)、サリシレートヒドロキシラーゼ (1. 14. 1. 3. 7)、p-ヒドロキシベンゾエートヒドロキシラーゼ (1. 14. 1. 3. 2)、ルシフェラーゼ (細菌由来) (1. 14. 1. 4. 3)、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ (1. 14. 1. 6. 1)、ドーパミンペクターヒドロキシラーゼ (1. 14. 1. 7. 1)、チロニンナーゼ (1. 14. 1. 8. 1)、スーパーオキシドジスムターゼ (1. 15. 1. 1)、フェレドキシン-NADPリダクターゼ (1. 18. 1. 2)、等、トランスフェラーゼ、例えば、カチコリク ローマチルトランスフェラーゼ (2. 1. 1. 6)、フェニルエタ

ノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (2. 1. 1. 28)、アスパルテート トランスカルバミラーゼ (2. 1. 3. 2)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (2. 1. 3. 3)、トランスケターゼ (2. 2. 1. 1)、トランスアルドラーゼ (2. 2. 1. 2)、コリンアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 6)、カルニチンアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 7)、ホスフォートランスアセチラーゼ (2. 3. 1. 8)、クロロアムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 28)、カマイシン 6'-アセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 55)、ゲンタマイシンアセチルトランスフェラーゼ (2. 3. 1. 60)、トランスグルタミナーゼ (2. 3. 2. 13)、ガンマー-グルタミルトランスフェラーゼ (2. 3. 2. 2)、ホスホオリラーゼ A (2. 4. 1. 1)、ホスホオリラーゼ B (2. 4. 1. 1)、デキストランサッカラーゼ (2. 4. 1. 5)、サッカロース ホスフオラーゼ (2. 4. 1. 7)、グリコゲンシンナーゼ (2. 4. 1. 11)、ウリジン 6'-ジホスフオグルタニルトランスフェラーゼ (2. 4. 1. 17)、ガラクトシル トランスフェラーゼ (2. 4. 1. 22)、タクレオチド ホスホオリラーゼ (2. 4. 2. 1)、オロチジン-5'-モノホスフェートバイロホスホオリラーゼ (2. 4. 2. 10)、グルタチオン エートランスフェラーゼ (2. 5. 1. 18)、グルタミナーゼ

キサレートトランスアミナーゼ (2, 6, 1, 1)、グルタミクキザルベート トランスアミナーゼ (2, 6, 1, 2)、ガラーゼ (2, 6, 1, 19)、ケトキナーゼ (2, 7, 1, 1)、ガラクトキナーゼ (2, 7, 1, 6)、フルクトース-9-ホスフェート キナーゼ (2, 7, 1, 11)、グルコネート キナーゼ (2, 7, 1, 12)、ホスフォリブロキナーゼ (2, 7, 1, 19)、NAD キナーゼ (ニコチンアミド アデニン ジヌクレオチド キナーゼ) (2, 7, 1, 23)、グリセロキナーゼ (2, 7, 1, 30)、コリンキナーゼ (2, 7, 1, 32)、プロテイン キナーゼ (3', 5'-環状-AMP 依存) (2, 7, 1, 37)、ホスホリラーゼ キナーゼ (2, 7, 1, 38)、ビルベート キナーゼ (2, 7, 1, 40)、フルクトース-9-ホスフェート キナーゼ (バイロホスフェート 依存) (2, 7, 1, 50)、アセチルト キナーゼ (2, 7, 2, 1)、カルバメートキナーゼ (2, 7, 2, 2)、3-ホスフォグリセリクホスホキナーゼ (2, 7, 2, 3)、クレアチンホスホキナーゼ (2, 7, 2, 2)、等。

トランスペプチダーゼ、例えば: エステラーゼ (3, 1, 1, 1)、リパーゼ (3, 1, 1, 3)、ホスホリパーゼ A (3, 1, 1, 4)、アセチルエステラーゼ (3, 1, 1, 6)、コリンエステラーゼ、アセチル (3, 1, 1, 7)、コリンエステラーゼ、プチリル

0)、リボヌクレアーゼ T2 (3, 1, 27, 4)、リボヌクレアーゼ T1 (3, 1, 27, 3)、リボヌクレアーゼ U2 (3, 1, 27, 4)、ヌクレアーゼ (3, 1, 30, 1)、ヌクレアーゼ、(ミクロコセス由来) (3, 1, 31, 1)、アルファアミラーゼ (3, 2, 1, 1)、ベクターアミラーゼ (3, 2, 1, 2)、アミロブルコシダーゼ (3, 2, 1, 3)、セルラーゼ (3, 2, 1, 4)、ラミナリナーゼ (3, 2, 1, 6)、デキスロナーゼ (3, 2, 1, 11)、キナーゼ (3, 2, 1, 14)、ペクチナーゼ (3, 2, 1, 15)、リッザイム (3, 2, 1, 17)、ネウラミニダーゼ (3, 2, 1, 18)、アルファグルコシダーゼ、マルターゼ (3, 2, 1, 20)、ベクターグルコシダーゼ (3, 2, 1, 21)、アルファガラクトシダーゼ (3, 2, 1, 22)、ベクターガラクトシダーゼ (3, 2, 1, 23)、アルファマンノシダーゼ (3, 2, 1, 24)、ベクターマンノシダーゼ (3, 2, 1, 25)、インペルターゼ (3, 2, 1, 26)、トリハラーゼ (3, 2, 1, 28)、ベクター-N-アセチルグルコサミニダーゼ (3, 2, 1, 30)、ベクターグルコニダーゼ (3, 2, 1, 31)、ヒアルロニダーゼ (3, 2, 1, 35)、ベクターキロンダーゼ (3, 2, 1, 37)、ヘスベリジナーゼ (3, 2, 1, 40)、プルラーナーゼ (3, 2, 1, 41)、アルファアミロンダーゼ (3, 2, 1, 51)、マイコデキスト

(3, 1, 1, 8)、ペクチンエステラーゼ (3, 1, 1, 11)、コレステロール エステラーゼ (3, 1, 1, 13)、グリオキサラゼ i (3, 1, 2, 6)、ホスファターゼ、アルカリシ (3, 1, 3, 1)、ホスファターゼ 酸 (3, 1, 3, 2)、5'-ヌクレオチダーゼ (3, 1, 3, 5)、3'-ヌクレオチダーゼ (3, 1, 3, 6)、グルコース-6-ホスファターゼ (3, 1, 3, 9)、フルクトース-1,6-ジホスファターゼ (3, 1, 3, 11)、フィターゼ (3, 1, 3, 26)、ホスフォジエステラーゼ i (3, 1, 4, 1)、グリセロホスホリルコリン (3, 1, 4, 2)、ホスホリパーゼ C (3, 1, 4, 3)、ホスホリパーゼ D (3, 1, 4, 4)、デオキシリボヌクレアーゼ i (3, 1, 4, 5)、デオキシリボヌクレアーゼ ii (3, 1, 4, 6)、リボヌクレアーゼ N1 (3, 1, 4, 8)、スフィンゴミエリナーゼ (3, 1, 4, 12)、ホスフォジエステラーゼ 3' - 5' - 環状 (3, 1, 4, 17)、ホスフォジエステラーゼ i (3, 1, 4, 18)、エンドヌクレアーゼ (3, 1, 4, 21)、リボヌクレアーゼ A (3, 1, 4, 22)、リボヌクレアーゼ B (3, 1, 4, 22)、ホスフォジエステラーゼ 2' - 3' - 環状、ヌクレオチド (3, 1, 4, 37)、スルファターゼ (3, 1, 6, 1)、コンドロー-4-スルファターゼ (3, 1, 6, 9)、コンドロー-6-スルファターゼ (3, 1, 6, 1)

ラーゼ (3, 2, 1, 61)、アガラーゼ (3, 2, 1, 81)、エンドグリコシダーゼ F (3, 2, 1, 96)、エンドアルファ-N-アセチルガラクトサミニダーゼ (3, 2, 1, 97)、NADアーゼ (ニコチンアミド アデニン グリコペプチダーゼ) F (3, 2, 2, 5)、ジヌクレオチダーゼ (3, 2, 2, 18)、デオグルク (3, 2, 3, 1)、ホアデノシルホモシステイン-ヒドラーゼ (3, 3, 1, 1)、ロイシン-アミノペプチダーゼ、(シトゾール由来) (3, 4, 1, 1)、ロイシンアミノペプチダーゼ、ミクロソマル (3, 4, 1, 2)、バイログルタミートアミノペプチダーゼ (3, 4, 1, 1, 5)、カルボキシペプチダーゼ a (3, 4, 1, 2, 2)、カルボキシペプチダーゼ B (3, 4, 1, 2, 3)、プロリダーゼ (3, 4, 1, 9)、カテプシン C (3, 4, 1, 14, 1)、カルボキシペプチダーゼ W (3, 4, 1, 16, 1)、カルボキシペプチダーゼ A (3, 4, 1, 17, 1)、カルボキシペプチダーゼ B (3, 4, 1, 17, 2)、アルファ-キモトリプシン (3, 4, 2, 1, 1)、ベクターキモトリプシン (3, 4, 2, 1, 1)、デルターキモトリプシン (3, 4, 2, 1, 1)、トリプシン (3, 4, 2, 1, 4)、トリロピン (3, 4, 2, 1, 5)、プラスミン (3, 4, 2, 1, 7)、カリクレイン (3, 4, 2, 1, 8)、エンチロキナーゼ (3, 4, 2, 1, 9)、パンクレアス由来

エラストラーゼ (3, 4, 21, 11)、プロテアーゼ (スブチリシン) (3, 4, 21, 14)、ウロキナーゼ (3, 4, 21, 31)、ロイコサイト由来エラストラーゼ (3, 4, 21, 37)、カテプシン B (3, 4, 22, 1)、パバイン (3, 4, 22, 2)、フィチン (3, 4, 22, 3)、プロモ-エラニン (3, 4, 22, 4)、キモバイン (3, 4, 22, 6)、クロストリパイン (3, 4, 22, 8)、プロテイナーゼ A (3, 4, 22, 9)、ペプシン (3, 4, 23, 1)、レニン (3, 4, 23, 4)、カテプシン D (3, 4, 23, 5)、プロテアーゼ (アスペルギロペプチダーゼ) (3, 4, 23, 6)、コラゲナーゼ (3, 4, 24, 3)、コラゲナーゼ (3, 4, 24, 8)、ビンゲナイン (3, 4, 99, 18)、レニン (3, 4, 99, 19)、ウロキナーゼ (3, 4, 99, 26)、アスパラギナーゼ (3, 5, 1, 1)、グルタミナーゼ (3, 5, 1, 2)、ウレアーゼ (3, 5, 1, 5)、アシラーゼ i (3, 5, 1, 14)、コリダグリンヒドロラーゼ (3, 5, 1, 24)、ウレアーゼ (ATP-加水分解) (3, 5, 1, 45)、ペニシナーゼ (3, 5, 2, 6)、セファロスピリナーゼ (3, 5, 2, 8)、クレアチナーゼ (3, 5, 2, 10)、アルギナーゼ (3, 5, 3, 1)、クレアチナーゼ (3, 5, 3, 3)、グアナーゼ (3, 5, 4, 3)、アデノシンデアミナーゼ (3, 5, 4, 4)、5'-アデニ

レート 酸デアミナーゼ (3, 5, 4, 6)、クレアチニン デイミナーゼ (3, 5, 4, 21)、アノルガニク バイロホスファターゼ (3, 6, 1, 1)、アデニン 5'-トリホスファターゼ (3, 6, 1, 3)、アピラーゼ (3, 6, 1, 5)、バイロホスファターゼ、ヌクレオチド (3, 6, 1, 9)、等。

リアーゼ、例えば：ビルベート-デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 1)、オキサレート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 2)、オキサラセート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 3)、グルクミク デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 15)、オルニチン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 17)、リシン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 18)、アルギニン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 19)、ヒスチジン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 22)、オロチジン 5'-モノホスフェート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 23)、チロリン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 25)、ホスファ (エノール) ビルベート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 31)、リブロー-1、5-ジホスフェート デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 39)、フェニルアラニン デカルボキシラーゼ (4, 1, 1, 53)、ヒドロキシマンデロニトリルエリアーゼ (4, 1, 2, 11)、アルドラーゼ (4, 1, 2, 13)、N-アセチルネウラミン酸 アルドラーゼ (4, 1, 3, 3)、等。シトレート リアーゼ (4, 1, 3,

6)、シトレート シンターゼ (4, 1, 3, 7)、トリプトファンナーゼ (4, 1, 99, 1)、カルボニック アンハイドラーゼのイソザイム (4, 2, 1, 1)、フマルーゼ (4, 2, 1, 2)、アコニターゼ (4, 2, 1, 3)、エノラーゼ (4, 2, 1, 11)、クロトナーゼ (4, 2, 1, 17)、デルター-アミノ-レプリナーゼ デハイドラターゼ (4, 2, 1, 24)、コンドロイチナーゼ ABC (4, 2, 2, 4)、コンドロイチナーゼ AC (4, 2, 2, 5)、ペクトリアーゼ (4, 2, 2, 10)、アスパルターゼ (4, 3, 1, 1)、ヒスチダーゼ (4, 3, 1, 3)、フェニルアラニン アンモニアリアーゼ (4, 3, 1, 5)、アルギノサクシネート リアーゼ (4, 3, 2, 1)、アデノサクシネート リアーゼ (4, 3, 2, 2)、グリオキサラーゼ i i (4, 4, 1, 5)、イソメラゼ、例えば：リブロー-5'-ホスフェート 3-エピメラーゼ (5, 1, 3, 1)、ウリジン 5'-ジホスフォガラクトース 4-エピメラーゼ (5, 1, 3, 2)、ムタロターゼ (5, 1, 3, 3)、トリオセホスフェート イソメラゼ (5, 3, 1, 1)、ホスフォリボソイメラゼ (5, 3, 1, 6)、ホスフォマンノース イソメラゼ (5, 3, 1, 8)、ホスファグルコース イソメラゼ (5, 3, 1, 9)、タウトメラゼ (5, 3, 2, 1)、ホスフォグルコミターゼ (5, 4, 2, 2)、リガーゼ、例えば：アミノアルール

NA シンセターゼ (6, 1, 1, 1)、ε-アセチルコエンザイム A シンセターゼ (6, 2, 1, 1)、サクリニク チオキナーゼ (6, 2, 1, 4)、グルタミン シンセターゼ (6, 3, 1, 2)、ビルベート デカルボキシラーゼ (6, 4, 1, 1)、等。

以下は、その他の中で、プロテアーゼに関する：アミノペプチダーゼ M、アミノ酸-アリアルアミダーゼ、プロモ-エラニン、カルボキシペプチダーゼ A、カルボキシペプチダーゼ B、カルボキシペプチダーゼ P、カルボキシペプチダーゼ Y、カテプシン C、キモトリプシン、コラゲナーゼ、コラゲナーゼ/ジスパーゼ、ジスパーゼ、エラストラーゼ、エンドプロテイナーゼ A、B、C、エンドプロテイナーゼ Asp、配列決定グレード、エンクロプロテイナーゼ Glu-c (プロテイナーゼ v B)、エンドプロテイナーゼ Glu-c 配列決定グレード、エンドプロテイナーゼ Lys-c、エンドプロテイナーゼ Lys-c 配列決定グレード、エンドプロテイナーゼ、因子 Xa、フィチン、カリクレイン、ロイシン-アミノペプチダーゼ、パバイン、ペプシン、プラスミン、プロナーゼ、プロテイナーゼ K、プロテイナーゼ V8、(エンドプロテイナーゼ Glu-c)、バイログタルメート-アミノペプチダーゼ、バイログタルメート-アミノペプチダーゼ、制限プロテアーゼ ファクター Xa、サブチリシン、サーモリシン、トロンピン、トリプシン、等。



本発明の共酵素は酵素の働きを助ける全ての物質である。生物学的に重要な共酵素は、例えば、アセチルコエンザイム A、アセチルピリジノーアデニン-グタクレオチド、コエンザイム A、フラビン-アデニン-グタクレオチド、フラビン-モノスクレオチド、NAD、NADH、NADP、NADPH、ニコチンアミド-モノタクレオチド、γ-カルボキシル-コエンザイム A、ピリドキサル-5'-リン酸、等。

他の種類の蛋白で、本発明において重要なものは、レクチンである。植物の、そして時に動物の、組織はレクチンの適当な源である。特に便利な源は、アブラスプレガトリウス (*Abrus precatorius*)、アグリガリス・ビスポリス (*Agaricus bisporus*)、アグロステンマ・ジタゴ (*Agrostemma githago*)、アンガラ アンガラ (*Anguilla anguilla*)、アラキス ヒポグエア (*Arachis hypogaea*)、アルトガルプス インテグリフォリア (*Artocarpus integrifolia*)、バンディラア シンブリシフォリア (*Bandeiraea simplicifolia*) BS-1 および BS-11、(グリフエニア シンブリシフォリア (*Griffonia simplicifolia*))、バンラ プルプア (*Banhlula purpurea*)、カラガナ アルボレスセンス (*Caragana arbore*

scens)、シナー アリエチナム (*Cicer arietinum*)、カナバリア エンシファルミス (*Canavalia ensiformis*) (ジャック豆)、カラガナ アルボレスセンス (*Caragana arborescens*) (シベリア豆の本)、コジウム フラギル (*Codium fragile*) (緑藻類)、コシカナバリン (*Concanavalin*) A (コン (Con) A)、シチサス スコパリウス (*Cytisus scoparius*)、ダツラ ストラモニウム (*Datura stramonium*)、ドリコス ビフロルス (*Delichos biflorus*)、エリシナ コロデンドロン (*Erythrina corallodendron*)、ユーオニムス ユーロペウス (*Euonymus europaeus*)、ゲロニウム マルチフロラム (*Geranium multiflorum*)、グリシマックス (*Glycine max*) (大豆)、グリフエニア シンブリシフォリア (*Griffonia simplicifolia*)、ヘリクス アスペルサ (*Helix aspersa*) (露かたつむり)、ヘリクス ポマチア (*Helix pomatia*) (エスカルゴ)、ラブルナム アルビナム (*Laburnum alpinum*)、ラシルス オドラトス (*Lathyrus odoratus*)、レンス クリナリス (*Lens culinaris*) (レンズ豆)、リムルス

ポリフェムス (*Limulus polyphemus*)、リコペルシコン エスクレントム (*Lycopersicon esculentum*) (トマト)、ロータス テトラゴノバ (*Lotus tetragonolobus*)、ルファ エジプチアカ (*Luffa aegyptiaca*)、マグルラ ポミフェラ (*Maclura pomifera*) (オサガ オレンジ)、モモルジカ カランチア (*Momordica charantia*) (ビター ビアー メロン)、ナジャ モカムビク (*Naja mocambique*) (モザンビカン コブラ)、ナジャ ナジャ カウチア (*Naja Naja kaouthia*)、マイコブラスマ ガリセプチカ (*Mycoplasma gallisepticum*)、ペルソ アメリカーナ (*Persoa americana*) (アボカド)、フアンクス コンケウス (*Phaseolus coccineus*) (豆)、ファセルス リメンシス (*Phaseolus limensis*)、ファセルス ルナタス (*Phaseolus lunatus*)、ファセルス バルガリス (*Phaseolus vulgaris*)、フィトラクガ アメリカーナ (*Phytolacca americana*)、シュウドモナス アルゴナ (*Pseudomonas aeruginosa*) PA-1、ピスム サチウム (*Pisum sativum*) (豆)、プチロタ プルモサ (*Ptilota*

plumosa) (紅参類)、プリファカルプス テトラゴノロプス (*Psophocarpus tetragonolobus*)、リシナス コムニス (*Ricinus communis*) (カストール豆)、ロビニア シュウダカシア (*Robinia pseudoacacia*) (ニセアカシア、黒ニセアカシア)、サムバクス ニグラ (*Sambucus nigra*) (クレマテス)、サボナリア オフィナリス (*Saponaria officinalis*)、ソラム ツペロスム (*Solanum tuberosum*) (ポテト)、ソフォラ ジャポニカ (*Sophora japonica*)、テトラゴノバ プルブレア (*Tetragonolobus purpureus*) (異果またはアスバラガス豆)、ロータス テトラゴノロプス、トリチガム バルガリス (*Triticum vulgare*) (小麦細道)、ウレクス エウロペウス (*Ulex europaeus*)、ビシア ファバ (*Vicia faba*)、ビシア サチバ (*Vicia sativa*)、ビシア ヒロサ (*Vicia villosa*)、ビグナ ラジアタ (*Vigna radiata*)、ビスカム アルバム (*Viscum album*) (ヤドリギ)、ウィステリア フロリブunda (*Wisteria floribunda*)、等。

さらに興味深い蛋白は、例えば、組織-プラスミノー



ファンタスグララス、ストロファンタス コンペ、セベチア、ペルピアナ、ピンカ マイナー し、ピンカ ロセア、等。

特に断らない限り、全ての物質、界面活性剤、脂質、薬剤または付加剤で、1または数個のキラルな炭素原子を有するものは、ラセミ混合物としても光学的に純粋なエナンチオマーとしても使用することができる。

働いている原理

透過障壁を通じての薬剤の輸送は、以下の基本基準を充足する担体によって仲介されることができ：

(1) 担体は、例えば、皮膚の中または皮膚を通じては表面からそれらを障壁の中またはそれを通じて、または膜の表面から膜の深部へ、または障壁の一方から他方へ、移動させる勾配を、経験するかまたは形成すべきである；

(2) 障壁中で担体を受ける、障壁による透過に対する抵抗は、輸送力に対してできるだけ小さくあるべきである；

(3) 担体は、透過の際それによって担持する薬剤を耐許不能な状態で喪失することなく障壁の中または障壁を通じて透過することができるべきである。

さらに、担体は好ましくは、薬剤作用の効率および一時的運搬に関連してともに、薬剤の分布の制御ができるべきである。これらは物質を障壁の深部に、そして障壁を超えてもらし、もし望むならば、および／または、

らない。

逐してさらに、変形性は、本発明の超分子集合の最適化の基準を与える。変形性の指標として、担体の突出形成能力が、全ての関連する系のパラメータの間接として研究された。(しばしば実用上は、制御しうる適用上の問題となる変数のみ考察すれば十分である。本発明の実施例は、従って、脂質小胞をまたは小胞透過を減少させるのに影響する末端活性物質の濃度および絶対脂質濃度の変動のみに関連する。)これは、例えば、経皮および経外皮膚輸送についてともに閉鎖を通じての、髪への、ゲルへの、そして同様の薬剤の輸送についても正しい。

第3の点については、担体、薬剤および付加剤の選択とともに適用される担体量または濃度も全て何らかの役割を演ずる。多くの場合、低投与量は主に表面処理となる。かかる場合、貨永性物質は、透過障壁の非極性領域(例えば、上皮膜)にその存在がほぼ限定される、高い脂溶性を有しそして容易に担体から脱離しうる薬剤は、担体粒子の分布と異なる分布を達成しうる；かかる物質としては、トランスフェルソームの膜の透過性もまた重要である。担体を離れ、障壁内に移動する傾向を有する末端活性物質は、部分的に異なる担体組成等をもたらす。これらの相互依存性は、それそれ個々の処方の際に考慮されなければならない。簡単な担体小胞がトランスフェルソームとなる一連の条件の検討において、以

かかる輸送を促進することができ得るべきである。最終になるが重要なことは、かかる担体は、少なくとも適当な状態で、到達または処理されうる細胞、組織部分、器官および／または身体の部分のタイプとともに、活動の範囲として廣くに影響すべきである。

第1の点については、化学的勾配が特に生物学的適用において有利である。特に通常のものは、物理化学的勾配、例えば(脱)水和圧(滲透勾配)または適用部位と活動部位の間の濃度の違いである。しかし、熱的勾配とともに電場または磁場もこの観点から興味深い。技術的適用において、外部的に適用される圧または存在する静水圧差もまた重要である。

第2の条件を充足するために、担体は動的に十分「流動的」でなければならない。これは透過障壁中の障害を容易に越えることを可能にする。

透過抵抗は担体径が小さくなるにつれて減少する効果である。しかしまた担体を移動させる力もしばしば透過粒子、小粒または小胞の速に依存する；輸送圧が速に依存しないとき、対応する力もまた概して担体径の減少につれて減少する。これは輸送効率と、担体との相関関係を複雑にし、しばしば選択した担体および／または薬剤の組成に依存して極大値を示す。

分子集合の場合、透過抵抗は多くは担体の物理的脂溶性および変形性により決定されるが、全薬剤の粘度も重要である。前者は十分高く、後者は十分低くなければな

下の経験則が適用される。

(1) 第1に、担体小胞が末端活性物質によって可溶化されるように条件が決定される。この臨界点において、小胞は永続的に形成されそして変形可能という事実により、最大に変形可能である。同時に、しかし、これらはまた不安定で、水溶性物質を保持も輸送もできない。

(2) 次いで、担体の組成または濃度は、系中の末端活性性を減少させることにより、小胞の安定性も小胞の変形性も十分に高くなるように含むべきである；これはまたかかる担体の透過能力の充足を達成する。本明細書において安定性なる語は、一方では、担体成分が「共にとどまる」機械的傾向を、他方、担体成分が、輸送の間そして特に透過の過程で、全く若しくはほとんど変化しないことを意味している。ここに際している対応する最適点は、多くの境界条件に依存する。薬剤分子の型もここにおいては重要な役割をたはしている。輸送される薬剤がより小さくまたはより水溶性であるほど、担体系は、可溶化点からより離れなければならない；担体の希望滞留期間もまた重要である。可溶化点に近づくとき、トランスフェルソームの大粒径となる傾向は増大し、そして担体の保存能力は同時に減少する。

(3) 最後に、系のパラメータは、与えられた適用の目的とするモード及び目標の観点から最適化される必要がある。急速な作用には、高い透過能力が必要である；薬剤を除々に放出させるためには、透過障壁を徐々に透過

しそして従って詳細に適合させた無透過能力を有することが有利である；深部に到達させるためには、大量投与が必要である；広い分布をさせるためには、あまり高くない阻体濃度を使用することが勧められる。

本明細書では、脂質小胞の阻体としてのトランスフェルソームの関連するいくつかの性質を記載している。ほとんどの例は、トランスフェルソームから作られた阻体に関連しているが、結論の一般性正当性は、かかる阻体または分子の種類に限定されない。小胞の例は、皮膚のような透過障壁を通じて透過を達成するために充足すべき条件を示すのみである。さらに、同様の性質は、動物またはヒトの表皮、粘膜、植物の外皮、無膜構造を越えての阻体の輸送を確保する。

肉質皮膚層中の細胞が連続的に皮下組織の水性部分とともに出て来るという事実、かかる層中の孔を通じてのトランスフェルソームの自然透過の1つの例証となるであろう；透過過程の間、トランスフェルソームは浸透圧によって加速される。しかしその他の外部的压力として、電気浸透または静水圧もそれに加えて適用することができる。

使用される小胞の投与量に対応して、皮膚に適用された阻体粒は、皮下層の深さまで透過することができる。次いで薬剤は局所的に放出され、適用部位（の深さ）に濃縮され、または血液及びリンパ管の系を通じて他の組織及び全身に向かう、正確な薬剤の運命は阻体の径、

存しう。さらにこれらを不活性気体、例えば窒素下に密封に保存することも可能である。また保存寿命は、多量結合を有する化合物が使用されていなければ、もし薬剤が（凍結）乾燥され、またはもし乾燥原料素材の組み合わせが適用部位でのみ溶解または懸濁され、処置されるならば長期化できる。

多くの場合、阻体は室温で適用される。しかし特に合成化合物が使用されるときは、より低温または高温の適用も可能である。

トランスフェルソームの調製は、例えば我々の先の独特許出願P4026833、0-43に記載したように、事前にまたは適用部位で行われ、ハンドブックである「リポソーム」(Gregoriadis, G., Edits, CRC Press, Boca Raton, Fla., Vols 1-3, 1987)、論文「薬剤阻体としてのリポソーム」(Gregoriadis, G., Edits, John Wiley & Sons, New York, 1988)、または実験室マニュアル「リポソーム、実際のアプローチ」(New, R., Oxford Press, 1989)の中に開示されている。もしさらに薬剤の懸濁液が、最終適用の直前に、希釈または凍結（例えば、超凍心または超凍により）が必要であれば；添加剤もこのときまたは事前に調製に加える事ができる。しかしかかる操作において、与えられた阻体の透過最適点の変動は考慮され防止されな

ければならない。

薬剤直後または適用直前に、処方のpH値を調節するのはしばしば有益である。かかる調節は、個々の系の成分及び/または薬剤の阻体の、初期pH値条件での、減少を防止する；同時に生理的適合性が達成されなければならない。阻体懸濁液の中和については生理的に容認しうる酸または塩基が、pH値が3-12、好ましくは5-9そして最もしばしば6-8の緩衝溶液とともに、適用の目的及び部位に対応して、しばしば使用される。生理的に許容される酸は、例えば、酢酸、例えば塩酸、炭酸、リン酸、または有機酸、例えば、カルボキシアリカン酸、例えば、酢酸、の希釈水溶液である。生理的に許容しうる塩基としては例えば、希水酸化ナトリウム、適当にイオン化されたリン酸、等である。

調製温度は通常、与えられた物質に良く適合させて選択される；水溶性薬剤においては、通常0から95℃の範囲である。可能な限り、18-70℃の範囲の温度で操作すべきである；特に好ましくは、流動性脂質の操作については15から50℃の間の温度である；定厚膜の脂質に対しての好ましい温度範囲は、45から60℃である。しかし他の温度範囲も可能であり、最も佳みされるのは、低温または熱安定剤を含む薬剤または非水系である。

もし1つの系成分の不安定性により要求されるなら、トランスフェルソーム調製は冷蔵（例えば、4℃で）保

れなければならない。

本明細書に記載のトランスフェルソームは、脂質物質、例えば脂溶性薬剤、治療薬、毒物、等の阻体として使用されるのに良く適している。しかし水溶性物質とともに使用されるトランスフェルソームは、特に後者の分子量が100000を越えるとき、さらに大きな実用上の価値を有することは大いにありうることである。

さらにトランスフェルソームは加水分解に敏感な化合物の安定化に寄与しう；それらは、液体中及び適用部位における阻体及び薬剤の分布を改良し、そして適用により好ましい薬剤の効果を確保することができる。基本阻体成分はそれら自身の利益をもたらす。しかし最も重要な阻体特性は、透過障壁内へのまたは、それを通じての物質の透過を可能にする点である；これは本発明以前に困難であった方法を提供するものである。

本明細書に記載の特別の処方は、透過障壁上、一または近接での一側所使用に最適化されている。特に興味深いこの種の障壁は皮膚及び植物の外皮である。（しかし本発明の処方はまた、経口または非経口（皮下、筋内または腹腔内）適用にも、特に適用部位での薬剤損失を低く抑えるために末端活性物質が選択されるときに、良く適している。活性の減少した末端活性物質が、選択的に分解され、特に効果的に吸収されるかまたは適用部位で強く希釈されることは最後の観点から特に望ましい。）

皮膚医学において、皮膚表面のcm<sup>2</sup>当たり50日まで、

しばしば10まで、非常にしばしば2、5以下(または1mg以下)である)の調剤役与が使用され、その量は基本組成物質に關係する。最適量は、剤体組成、希望侵入深さ及び活性持続時間、また詳細な適用部位に依存する。農薬技術に有用な施薬量は概して概めてしばしば0.1 g/m<sup>2</sup>以下である。

適用の目標に依存して、各剤方は、あるもつともな物理的(可溶性または最適最適の目立った偏りのない)、化学的(安定性の低下のない)、または生物学的及び生理的(反対の副次的効果がほとんどない)な処方の要求により決定される合計濃度までの適当な濃度を含むことができる。

この目的に非常に適合するのは、例えば、非置換または置換、例えば、ハロゲン化された、脂肪族、環状脂肪族、芳香族または芳香-脂肪族、炭化水素、例えばベンゼン、トルエン、メチレンクロリドまたはクロロホルム、アルコール、例えばメタノールまたはエタノール、プロパンジオール、エリスリトール、短鎖アルカンカルボン酸エステル、例えば酢酸アルキルエステル、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン、またはこれらの混合物である。

本明細書に記載した型製に使用しうる脂質及びリン脂質の例は、既に記載したものに於いて、例えば以下のものがある、'リン脂質の形状と機能'(Ansell & Hawthorne & Dawson, eds.,

), グンストン(Gunstone)の'脂質酸とそのグリセリドの化学及び生化学序説'その他の参照資料。全て、脂質及び界面活性剤とともにその他の適当な無機活性物質及びそれらの処方が暗示的にそして明確に記載されていることは良く知られている。それらの製造者により上市されている商標とともに、利用可能な界面活性剤の調査は、年報'マクカチオン(Mc Cuchon)の界面活性剤と洗剤'(Manufacturing Confectioner Publishing Co.)に与えられている。事後的に許容される資料の最新のまとめは、例えば、国際薬局方(及び毎年更新のリストの'赤リスト') ; さらに英国薬局方定規方箋、ヨーロッパ薬局方、イタリア薬局方、日本薬局方、オランダ薬局方、スイス薬局方、米国薬局方、米国 NF、等々に与えられている。適当な脂質の検索用リストは、'酵素'第3訂版(M. Dixon and E. C. Webb, Academic Press, San Diego, 1979)に見られる; より最近の進歩は、'酵素の手法'のシリーズに記載されている。本発明に述べられた剤体とともに使用されるのに興味深いグリコヒドレート結合蛋白質の多くの例は、'レクチン: 物性、機能及び生物学及び産業への応用'(I. E. Liener, N. Sharon, I. T. Goldstein, Eds., Academic Press, Orlando, 1986)及び対応する特別の出版物の中に引用さ

れている; 農業技術への応用に特に興味ある物質が記載されている、例えば、'殺害虫剤マニュアル'(C. R. Worthing, S. B. Walker, Eds., British Crop Protection Council, Worcestershire, England, 1986, e. g. 8th edition)及び'農業関係工業団体(Industrie-Verband Agrar(Frankfurt))出版の'植物保護及び害虫駆除のための薬剤'である; 最も一般に使用可能な剤体は、'リンスコットの指針'(Linscott's Directory)のカタログに記載されており、最も重要な神経ペプチドは'脳ペプチド'(D. T. Krieger, M. J. Brownstein, J. B. Martin, Eds., John Wiley, New York, 1983)、それに対応する過剰(例えば、1987)及びその他の専門誌に掲載されている。

リボソームの合成方法は、多くの場合トランスフェルソームの製造にも使用しうるものであるが、例えば、'リボソーム技術'(Gregoriadis, Ed., CRC Press)または同様のトピックスを扱ったより以前の本、例えば'免疫生物学におけるリボソーム'(Tom & Six, Eds., Elsevier), '生態系におけるリボソーム'(Gregoriadis & Allison, Eds., Wiley),

'薬剤の目標'(Gregoriadis & Senior & Trouet, Plenum), 等に記載されている。関連特許明細書も価値ある関連情報源である。

以下の実施例は、本発明を説明するものであるがこれを限定するものではない。全ての濃度は既式、剤体径はナノメートル、又はパスカルそしてその他の単位はSI系で表す。

比およびパーセントは特に断らない限り、モル換算である。

(以下余白)

# 実施例 1-13

組成：  
250-372mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (+95% = PC)  
187-34.9mg オレイン酸 (+99%)  
0.312-0.465ml エタノール、無水  
10mM Hepes

## 調製：

増加量のオレイン酸をビベットで75マイクロモルの脂質の入った異なる容量のアルコール性PC-溶液に移し、脂質/界面活性剤の比が、L/S=0.5で始まり0.2単位ずつ各段階で増加する濃度系列を作成した。その後、各脂質試料は4.5mlの緩衝液溶液を追加され、溶液混合物は4℃で1日置かれた。pH値を1M水酸化ナトリウムの添加により適合させなければならないとき、最初の置き時間に次いでさらに24時間の置きを行った。最終リボソーム懸濁液を得るため、各試料は十分に攪拌され、ポリカーボネートフィルター(0.45マイクロメートル)でろ過され、ガラスバイアルに入れられ4℃で密閉保管された。

## 特性評価：

透過抵抗は0.2マイクロメートルフィルターによる2次濾過を行うときに必要な相対圧に比例すると仮定する。本明細書ではこの抵抗は1から10までの相対単位で与えられる。

組成：  
349-358mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (+95% = PC)  
63.6-52.2mg オレイン酸 (+99%)  
10mM Hepes

## 調製：

4.5mlの緩衝液がそれぞれ脂質及び脂質の対応量にビベットで移され、L/S=1.92から2.4まで各0.08刻みの濃度系列が作成され、pH値は1M水酸化ナトリウムで7.2-7.3に合わせられた。6日間4℃での置き後脂質懸濁液は超短波処理され0.8マイクロメートルの平均径の小球が形成される。

## 透過及び特性評価

透過抵抗は実施例1-13で述べた方法で測定される。この値は、系中の未溶活性物質の濃度の関数として測定1-13と類似した結果である。生成した小球はわずかに先の実験系列のものより大きい、500nmのオーダーの径を有していた。これはろ過時の物質移動が相対的に遅かったことから説明できる。

対応する測定点は図1中(+)で示されている。

# 実施例 21-31

322.6-372mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (+95% = PC)  
96.8-34.9mg オレイン酸 (+99%)  
0.403-0.465ml エタノール、無水

小球径は33℃でマルベルリンゼータサイザー・インストルメント(Malvern Zeta-Sizer instrument)を用いて、動的光散乱法の測定によって、計測される。相関曲線の解析のために、ソフトウェアプログラム「コンチン(Contlin)」の特別の実形が採用される。

この実験系列において全ての小球径は300から350nmの範囲で、相対的に未溶活性物質の全濃度に無関係である。

## 透過：

透過抵抗は最初、トランスフェルソーム中の脂肪の相対濃度の減少とともに増加する。この傾向はしかし単独ではない。脂質/界面活性剤の比が約2で、リボソームの透過能力は増え始める；しかしそれはL/Sが3以上で再度減少し、トランスフェルソームは狭い障壁を透過するその能力をほとんど失う。1/2の脂質/界面活性剤モル比の小球が、しかし、ほぼ完全に通過しうる。(この場合8%脂質の懸濁液はほぼ水と同じ容易さでろ過しうる)。従ってアルカリ懸濁液中脂肪の可溶化量の30%にほぼ相当するこの濃度比で、リボソームは最適トランスフェルソームに相当するものとなると考えられる。

特別データ点(0)を図1に示す。小球径は常に透過実験後に測定された。

# 実施例 14-20

10mM Hepes  
130mM NaCl, p. a.

## 調製：

調製操作は実施例14-20のものに基本的に対応している。主な相違は本実験例では電解質濃度が血液等級であることである。

## 透過及び特性評価：

測定された透過抵抗は、実験誤差の限度内で、実施例1-13の結果に対応している。小球径はまた同ケースとも同様である。脂質小球が調製された直後、それらの直径は320-340nmの範囲内である。8日後、しかし、小球径は約440nmに増大した。対応する実験結果を図2に示す。

# 実施例 32-39

組成：  
184.5-199.8mg 大豆由来ホスファチジル  
コリン (+95% = PC)  
20.5-22.2mg 卵由来ホスファチジル  
リセロール PC  
(puriss., ナトリウム塩、= PG)  
44.9-26.1μ オレイン酸 (+99%)  
0.165-0.178ml エタノール、無水  
4.5ml Hepes, 10mM

## 調製：

無水PGをアルコール溶液のPCと混合し、9.0%PCと1.0%PGの濃度の溶液を得る。オレイン酸がこの溶液に添加される。最終脂質/界面活性剤の比は1.5と2.8の間である。等モル試料がこれに加えて作成される。全混合物は4.5mlの緩衝緩衝液に懸濁され、4%の最終脂質濃度とされ、次いで熟成のため水酸化ナトリウムでpH調節された後、3日放置される。

透過及び粗体特性評価:

透過抵抗の測定のため、実施例1-13と同一の操作が採用される。全測定値は一般に高層でない、しかし同一のL/S比を有する粗体の場合より小さかった。PCとオレイン酸の4%懸濁液での我々の実験に基づき、我々は相対的に低い脂質濃度は、この点について小さな説明を要するのみであると結論する。

前記実施例のように、抵抗極小は4%PC/PG混合物で観測される;しかし、この極小は8%脂質懸濁液で測定されたものより概ね20%高いL/S比で見いだされる。しかし小粒粒径は実施例1-13で測定されたものとほとんど変わらない。

正確な透過データを図3に示す。全引用曲線は我々の透過実験後直ちに測定された。しかし40日後においてさえも、それらは最初よりほとんど大きくない;図4はこれを示す。

実施例40-49:

組成:

我々の実験データは透過測定後に測定された小粒の後である。

実施例50-61:

組成:

31.4, 2-33.5, 4mg 大豆由来スファチジルコリン (+9.5% PC)  
107, 2-80, 8µl ツーイン 80 (puriss.)  
4, 5ml リン酸緩衝液、等価、  
殺菌

調製:

まずツイン 80次いでリン酸緩衝液が適当量のPCに添加される。その混合物は室温で4日間攪拌される。さらなる操作は実施例40-49に記載したものである。

透過及び粗体特性評価:

対応透過データを図5(細線)で示す。それは大体に、実施例40-49の結果を確認している。

実施例62-75:

組成:

193-361mg 大豆由来スファチジルコリン (グレード 1, S100)  
207, 2-38, 8mg コーレス酸ナトリウム、puriss.

301, 3-33.5, 4mg 大豆由来スファチジルコリン (+9.5% PC)  
123, 3-80, 8µl ツーイン 80 (puriss.)  
0, 38-0, 42ml エタノール、無水  
4, 5ml リン酸緩衝液、等価、  
殺菌

調製:

増加量のツイン 80がアルコール性PC溶液の適正量の中にビベットで移される。これにより、12, 5から25モル%まで(L/S=4-8)の界面活性剤の濃度系列が作成される。これに加えて、L/S=2及び3の試料も作成される。緩衝液の添加後、脂質小粒が自然に形成される。さらなる使用前の前に、これらは0.8マイクロメートルフィルターの助けでいくらか小さくされる。

透過及び粗体特性評価:

透過抵抗は前記方法で測定される。対応値(○)は図5の左欄に示す。オレイン酸を含むトランスフェルソームの場合のように、非常に高い透過能力(L/S=6で)の領域が可溶性化点から比較的離れた所に見られる。しかし極大透過能力が観測されるのはL/S=4以下ではない。トランスフェルソームの最適値は従って、可溶性化点から1.5-2ほど離れた領域に位置する。

正確な透過データを図5(太い線、左欄)に示す。右

4, 5ml リン酸緩衝液(生理学  
溶液で等価)  
エタノール、無水

調製:

0, 5mlのエタノール中5100の熟した溶液(2/1, M/V)を、十分量の胆汁酸塩と混合し、1/2と5/1の間の増加量の脂質/界面活性剤の比を有する濃度系列を作成する。全ての場合、最終脂質濃度は8%である。

小粒の膜透過能力及び小粒可溶性化:

各試料の透過抵抗は実施例1-13のようにして測定される。小粒径は光散乱法で測定される。(5nm以下の粒径は使用したレーザ光源のパワーが不十分のため測定できない。)

対応測定データを図6に示す。それはL/S比が3, 5/1以下のトランスフェルソームの透過抵抗は、非常に小である、しかしこの抵抗はより高いL/S値ではっきり増加することを示している(左欄)。(L/S=2, 7.5以上の平均小粒粒径の増加(右欄)は、多分この濃度範囲でのより大きい透過抵抗に起因する塊の減少(そして従って水力学的剪断力の減少)の結果であろう。

透過数時間内で、可溶性化限界(1.25/1と2.5/1の間のL/Sで)以上での小粒の粒径ははっきりトランスフェルソーム最適点付近より大である。かかる界面活性性の好ましくない結果(フロムヘルプ、ガルス

トシ、形態生理学及び治療学的アプローチ」(Fromherz, P. in: 'Galstone disease, Pathophysiology and Therapeutic Approaches' pp. 27-33, Springer, Berlin, 1990) 参照) は、常に考慮されるべきである。L/S比が約1.25/1で、可溶性は、良好の場合は測定不能だが、約5nmの径の小胞ミセルを生成させる。

# 実施例76-91:

1. 627-0, 5442g 大豆由来ホスファチジルコリン (グレード1, S100)  
4. 373-0, 468g コール酸ナトリウム、puriss.  
60ml リン酸塩緩衝液 (生理的)

## 調製:

リン酸塩緩衝液中S100の10%懸濁液が、平均小胞径が約350nmとなるまで室温で超音波処理される。この懸濁液は、10%、1%及び0.2%のリン脂質を含む3つの等容量に分けられる。この調製を開始して、各5mlの懸濁液を含むアリコートが調製される。これらにコール酸ナトリウムの増加量を添加し (部分的に濃縮ミセル懸濁液の形状で)、1/5から5/1の間のL/S比の濃度系列が形成される。各透過及び可溶性測定の前に、初期懸濁液は4℃で1週間熟成される。

小胞を含む1%デスオキシコール酸の懸濁液は実施例76-91に記載したように調製される。

## 小胞の膜透過及び小胞の可溶性:

この実施例の測定は、デスオキシコール酸を含む小胞は、L/S比が1/2近くで既に可溶性され、即ちS100/コール酸ナトリウム 小胞の場合よりも2-3ファクター低いL/S比である。

# 実施例99-107:

## 組成:

3mM リン酸塩緩衝液、コール酸ナトリウム、puriss. 中、大豆由来ホスファチジルコリン (グレード1, S100) の懸濁液

## 調製:

リン酸塩緩衝液中、S100の3mM懸濁液は、室温で部分的に均一化される。この懸濁液3mlは、増加量のコール酸ナトリウムに追加され、1/2と12/1の間の増加するL/S比の系列が形成される。3日の還養後、これらのアリコートは50%の義務期間 (duty cycle) で同時に5℃で超音波処理される; 各試料の400nmでの光学密度が記録される。2つのモードの指数モデルの構造内で、得られた実験結果の解析は、2つの特徴的な小胞化速度を表す (タウ1とタウ2); これらは各小胞中のラメラの数 (タウ1) 及び小胞の平均径の変化 (タウ2) の一時的依存性の特性を表して

## 小胞の膜透過及び小胞の可溶性:

これらの試料の透過底沈の測定のために、2つの別個の操作が使用される。

第1系列では、各懸濁液は実際の測定前に希釈され、0.2%の最終脂質濃度を得る; 次に孔径0.1マイクログラムのフィルターを通す。試料底沈は5分間にフィルターを孔を通った容量の逆数値で特定される。

第2系列では、透過底沈は実施例1-13と同様に測定され、最終脂質濃度に関してこのようにして得られた値を割って最終的に再標準化される。

得られたデータは、可溶性限界もほぼ同じL/S比に関して表されたトランスフェルソーム濃度の位置をもとに総脂質濃度に依存することを示している。10%懸濁液の場合、対応する値は、それぞれ約1/1及び2.75/1である; しかし、0.2%懸濁液では1/4及び1/1に増加する。

# 実施例92-98:

## 組成:

16. 3-5. 4mg 大豆由来ホスファチジルコリン (グレード1, S100)  
41. 5-5. 5mg デスオキシコール酸ナトリウム、puriss.  
5ml リン酸塩緩衝液 (生理的)

## 調製:

いる。

## 小胞特性評価及び変形性

図7に示されているタウ1及びタウ2の値は、実数タウ2の値に反映されているトランスフェルソームの機械的性質が、可溶性及び透過の傾向 (図8参照) のように同様のL/S依存性を示すことを表している。この系列で観察された0.2%懸濁液では、脂質量たりコール酸塩1分子が小胞の急速生成 (主として単ラメラ小胞の生成) に必要である。

# 実施例108-119:

## 組成:

121. 2-418. 3mg 大豆由来ホスファチジルコリン (グレード1, PC)  
378. 8-81. 7mg トリトン (Triton) X-100  
4. 5ml 0.9% NaCl 氷溶液

## 調製:

塩化ナトリウムの等濃度溶液中10%PC懸濁液は22℃で均一化され、脂質小胞の平均径は約400nmになる。この懸濁液は次いで約4-8mlのアリコートに分けられる。十分量のトリトン (Triton) X-100は各アリコートにビペットで移され、0.5割み0.25から4までの範囲の見掛けPC/トリトン比で濃度系列が与えられる。できた試料は適宜混合され



4℃で14日間凍置される。

小胞の可溶化：

10倍希釈後の脂質-トリトン混合物の光学密度(OD(400nm))で、小胞可溶化を検討する。これを図8の右欄に示す。可溶化限界はPC-分子当たり約2トリトン分子である。この限界のすぐ下で、光学密度(OD(400nm))をそして従って小胞径一は、最大径に達する。2、5/1より高いPC/トリトン比で、与えられた懸濁液の光学密度の変化は最少となる。小胞の透過及び特性評価：

得られた脂質小胞とトランスフェルソームの透過能力を評価するために、全懸濁液を、実施例1-13で記述したように微細孔フィルター(0.22マイクロメートル)に通した。必要圧は懸濁液中の総トリトン濃度の減少とともに少しづつ増加する。2/1より高いL/S比で、これが明らかに恒体の透過能力の限界となる。

関連する結果を図8左欄にまとめる。

#### 実施例120-128：

組成：

403、5-463、1mg ジバルミトリル遊基エステル、Na塩  
96、5-36、9mg ラウリル硫酸フェート、Na塩(SDS)  
4、5ml トリエタノールアミン緩衝液、pH7、5

#### エタノール、無水

調製：

エタノール中ホスファチジルコリン(50%)及びオクテル-グルコピラノシドは、異なる相対比で混合され、1/4から2/1の間の増加量のL/S比の濃度系列が形成された(最終総脂質濃度は2、5%)。ガラスバイアル中、各脂質混合物に、次いで4、5mlの緩衝液が加えられた。続いて、得られた懸濁液は48時間25℃で攪拌して混合された。懸濁液の濃度は、オクテルグルコピラノシドの量の少ない試料ほど大であった。微小な成膜が立てである試料に形成された。各懸濁液は実験前に十分混合された。

小胞透過及び特性評価：

全懸濁液は0.22マイクロメートルの孔径のフィルターを何の問題もなく、0.1-0.2MPaの極小の追加圧力のみを用いて、ろ過された。ただ2つの例外は、最終の界面活性剤濃度の試料で、これらは再標準化スケールにおいて(図1-5参照)、それぞれ約1及び2、5の値に対応する小さな透過抵抗を生じさせた。

図9はこのデータを示す。

もし孔径が0.05マイクロメートルに縮小されたなら、L/S比が2/1以下の懸濁液のみがろ過され得る。

使用する孔径に拘らず、L/S比が2/1以下の全調製品は不安定である；わずかに数日後、相分離がミセルに富む相と小胞に富む相に観察される。

調製：

この試験系列で、生物系においては見いだされない合成脂質がトランスフェルソームの基礎成分として選択された。各実験で、必要な乾燥脂質量がガラスバイアルに計量され、4、5mlの緩衝液と混合された。後者はドデシル硫酸ナトリウム(SDS)の十分量を含み、2/1と5/1の間の極々のL/S比を与えた。良く混合された懸濁液はまず室温で24時間放置され、その後再度十分に混合された。

透過能力及び小胞特性評価：

リポソームは0.22マイクロメートルフィルターを圧過された。同時に透過抵抗が測定された。4/1以下のL/S比の小胞は膜孔を非常に容易に通過した。これと対照的に、より低い界面活性剤濃度の全ての小胞または本質活性成分のない小胞は困難を伴ってのみ有孔膜壁を通過することができる(5MPaの過剰圧を要する前に)、全く通過できなかった(膜破壊)。

#### 実施例129-136：

101、6-227mg 大豆由来ホスファチジルコリン  
148、4-22、2mg オクテル-グルコピラノシド( $\beta$ -オクテルグルコピラノシド)、puriss.  
9、85ml リン酸緩衝液、pH7、3

#### 実施例137-138：

組成：

43、3mg、50mg 大豆由来ホスファチジルコリン  
0、5mg ホスファチジルエタノールアミン-N-フルオレセイン  
6、7mg、0mg コール酸ナトリウム塩、p、a.  
5ml HEPES-緩衝液、pH7、3

調製：

デソキシコール酸塩あり、または無し(1%-フルオレセイン化脂質の追加された、ホスファチジルコリンは、5ml緩衝液中で懸濁される。脂質/界面活性剤の比は、3、5/1または1/0である。両1%-懸濁液は次いでガラスバイアル中で1、5または15分(25W、20℃)で超音波処理され、平均小胞径を約100nmとされる。

自然小胞透過：

0.3マイクロメートル孔径のミリポア・フィルターに、スウィニー・ホルダー(Swinney holder)を懸せ、その下半分を濡らし、水で満たし、50マイクロリットルの脂質懸濁液を開口上部にピペットで移す。ゆっくりとゆらし、フィルター表面に比較均

一な試料を分布させた。30分後、ホルダーは注意深く開かれそして50分間乾燥される。その後フィルター下から水は集められ、そして蛍光分析でチェックされる(490nm励起、590nm発光)。(測定される光強度は透過能力の尺度となる。)

トランスフェルソームを含む界面活性剤によって伸介されるフルオレセイン標識物の輸送は、89.5の蛍光信号を与える; 対照実験では44.1の値が確認される。これはトランスフェルソームは透過障壁を越えてカプセル化された物質を輸送する能力を有することを示唆している。

#### 実験例137-139:

組成:

43.5, 45.3, 50mg

大豆由来ホスファチジルコリン  
ホスファチジルエタノール  
アミン-N-フルオレセイン

6.5, 4.7, 0mg  
デオキシコール酸ナトリウム塩, p.a.

25ml  
Hepes-緩衝液, pH 7.3

調製および結果:

脂質小胞が調製され、実験例137-138に記載の

ように試験された。測定はデオキシコレートを含むトランスフェルソームは、 $1/S = 3.5$ の比でコール酸塩を含むトランスフェルソームと同様に、特性値 $1/S$ 比が $5/1$ で良い結果を示す。

#### 実験例140-142:

組成:

50mg; 43.3mg; 15.9mg

大豆由来ホスファチジルコリン  
ホスファチジルエタノール  
アミン-N-フルオレセイン

0mg; 6.7mg; 34.1mg

コール酸ナトリウム塩, p.a.  
Hepes-緩衝液, pH 7.3

調製:

ホスファチジルコリンとフルオレセイン付加体からなる脂質小胞は、実験例137-138のように作成された。この実験で、脂質/界面活性剤の比が $1/0.4/1$ そして $1/4$ の懸濁液が使用された。前者2つはフルオレセイン脂質小胞を含む、後者はミセル懸濁液である。植物の葉中への自然透過:

新鮮なタマネギが注意深く開かれ、個々の葉を処理で

きるようにする; これらは低葉緑素の植物葉に相当する。各測定のため、25μlのフルオレセイン化懸濁液が、各タマネギ葉の凹面(内または外)側に適用される; この結果、0.25平方センチメートルの地域は凸面状小胞が形成される。(界面活性剤を含む液体は容易にこれらの高い濡れ特性で識別される)。90分後、(目標的に)乾燥した脂質フィルムが50mlの容量のジェットボトル(jet-bottle)からの水流の助けで削がれる。

この処理の後、'葉の表面'はトランスフェルソームとともに混合ミセルを含む界面活性剤の場合、僅かに赤い外観を呈する。無界面活性剤小胞とともに混濁された葉は、無処理の葉と区別できない。

赤フィルターを使用しての蛍光測定(上からの背フィルターで励起)は、トランスフェルソームで覆われた葉が、処理区域全体に強い蛍光を有することを示す。極端に明るい集合が所々に観察される: これらは多分非脂質小片に対応するものである。所々を界面活性剤溶液で処理した葉の蛍光は相対的に強い; しかし、その他の場所では蛍光はトランスフェルソーム処理の葉の場合より弱い。

標準脂質小胞で処理された葉は、蛍光を発しなかった。大きな表面区域にわたって、それらは非処理葉の区域から区別できない。

これはトランスフェルソームは脂質性物質を、植物

の葉またはその組織内に、自然的にそして不可逆的に輸送できることを示す。これらの透過能力は高濃度界面活性剤を含む調剤、例えば良く確立されている膜流動化剤のそれを越えている。

#### 実験例143-145:

組成:

50mg; 43.5mg; 17.1mg

大豆由来ホスファチジルコリン  
ホスファチジルエタノール  
アミン-N-フルオレセイン

0mg; 4.7mg; 32.9mg

デオキシコール酸ナトリウム, p.a.  
Hepes-緩衝液, pH 7.3

調製及び結果:

調製及び結果は実験例140-142のものと同じである。

#### 実験例146-148:

組成:

50mg; 35.4mg; 20mg

大豆由来ホスファチジルコリン

0.5 mg ホスファチジルエタノール  
 アルミン-N-フルオレ  
 セイン  
 0 mg ; 13.6 mg ; 30 mg  
 B r i j 35  
 5 ml 水

調製及び結果：

調製及び結果は実施例140-142及び143-145のものと対応する。

実施例146-150

組成：

84.2から25 mg 大豆由来ホスファチジル  
 コリン 80%  
 75 k B q ポレリン A4, 3H  
 -標識  
 15.8から75 mg ポリオキシエチレン(2  
 3)-ラウリルエーテル  
 (B r i j 35)  
 1 ml 水  
 エタノール、潤滑

調製：

エタノール性脂質溶液(50%)は対応量のエタノール性溶液のポレリンと混合され、1 mlの水、または界面活性剤懸濁液の適量と懸濁され、総脂質濃度10%としてL/S比が8/1、4/1、2/1、1/1及び

1/2が得られる。調製された(混合)懸濁液は次いで超音波処理されて均一化され、平均粒子径は常に300 nm以下にされる。

組体懸濁液はフィカス・ベンジャミニイ(Ficus Benjaminii)の3歳の表面に散布され；これをそこで6時間乾燥させる。1平方cm当たり5 mlの水での各底表面の集中洗浄と過塩化水素液での着色除去後、均一化された植物物質中の放射性がベータ・カウンターでシンチグラフィ-法で測定される。

植物質中の薬剤の透過：

実験は、実施例140-142のように、トランスフェルソームは薬剤分子を、ミセル溶液よりずっと効率的に葉の表面内にもたらすことを示す。

実施例151-157

組成：

32.8-0.64 mg 大豆由来ホスファチジル  
 コリン(純度95%以上、  
 P C)  
 75 k B q ジバロミトイルホスファ  
 チルコリン トリチウ  
 ム標識  
 2.2-34.4 mg 胆酸、Na塩、pH 8,  
 0.32 ml リン酸緩衝液、pH  
 7.3

調製：

実施例158-162

組成：

31 mg 大豆由来ホスファチジル  
 コリン(純度95%以上、  
 P C)  
 75 k B q ジバロミトイルホスファ  
 チルコリン トリチウ  
 ム標識  
 4 mg デオキシコレート、  
 Na塩、pH 8,  
 0.32 ml リン酸緩衝液、pH  
 7.3

調製：

各場合35 mgの脂質(P C及びデオキシコレート)は、クロロホルム溶液中のトリチウム標識ジバロミトイルホスファチルコリンと混合される。該脂質混合物は乾燥され、次いで30マイクロリットルの温水エタノールに溶解される。この溶液は次に0.32 mlの緩衝液(リン酸緩衝液、10 mM、0.9% NaCl)と混合される；これは脂質/界面活性剤の比で4/1に対応する。該懸濁液は完全に混合され、次に孔径0.8-0.45、0.22及び0.1マイクロメートルのフィルターでろ過される；これは約800、400、200または100 nm(懸濁液A、B、C、D)の径の小粒径を与える。

各場合に、35 mgの脂質がクロロホルム中トリチウム標識ジバロミトイルホスファチルコリンと混合される。真空中完全な乾燥後、該混合物は0.32 mlの緩衝液の中に懸濁される；見掛けの界面活性剤/脂質の比は0:0、125:0、167:0、263:0、5及び1モル/モルである。全懸濁液は超音波処理され、最終試料を除いて、相対的に乳白色となり、光学的に透明なミセル溶液となる。(効率的必要超音波処理時間はS/Lの上昇とともに減少する。)非放射性懸濁液での対照測定は、全試料における平均粒子径は100 nm付近でなければならないことを示す。全実験において約1日後の懸濁液が使用される。

健康な皮膚内への、及び/または、皮膚を通じての透皮

1 X 1 cmの6つの区域が、エーテルで麻酔された動物けなくされたヌード・マウスの背中に、標識された。各区域は、3 X 5分の間隔で20マイクロリットルの組体懸濁液で覆われる。60分後、マウスは殺される。各処理区域から試料が採取され、次いで細かく切断され、可溶化され、脱色される。皮膚の放射性がシンチグラフィ-法で測定される。

対応結果を図10にまとめる。比較のために、一般の麻酔なしのリボソームの使用に満する我々の特許出願から取った、標準化された値も与えられる。最適トランスフェルソームは特に界面活性剤を含む非膜通調製より良好である。

皮膚内への、及び／または、皮膚を通じての透過：

2匹の麻酔されたネズミの尾は、15分間、50マイクログラムの対応小粒懸濁液で処理される。2匹の対照のネズミは0.2ml 1/10稀釈懸濁液Bが1.、注される。30. 60. 120. 180. 240及び360分後、血液試料が尾の先から採取される。これらの試料の放射性は、ベータ・シンチグラフィ法によって決定され、担体脂肪、放射線標識物質の全体的濃度の信頼性ある尺度となる。

実験結果は(図11)、全身的に適用されたトランスフェルソームは、相対的に標準リポソームほど早く血液から減少することを示す。担体粒子の径は皮膚への自然の透過に影響しないようである。本題で観察された全トランスフェルソームは完全に皮膚に透過し、約1担体で4時間以内に非常に効果的に身体の深部に達することがある；傾向は増加する。

#### 実施例163-165

組成：

88 mg	大豆由来ホスファチジルコリン(純度95%以上、PC)
75 k B q	イヌリン、トリウム標識
12 m	デオキシコレート、Na塩、p. a.

くされる。

この研究の結果は図12に要められている。これらは普通のリポソームは経皮イヌリン吸収をほとんど仲介しないことを示す。これと対照的に、6時間後約1.4%のこのトランスフェルソームの形状で投与された構造物が血液に見いだされる。この輸送は投与後約2-3時間で行われ、各投与後6時間後にも完了していない。

トランスフェルソームの場合6時間後、平均0.8%(これは回収投与量の2.4. 1%にあたる)が投与部位の皮膚にある；0.9%は肝臓に見いだされる；腎臓には絶対投与量の0.1%以下が含まれる。体内(血液、肝臓、腎臓)には約7.3. 8%の回収薬剤が従って見いだされることとなる。

これと対照的に、約2%の通常リポソームは投与部位に目視で観察され、肝臓及び腎臓の対応する薬剤は0.1%以下である。これは投与量のうち、投与部位で9.5. 3%が回収され、6.7%が試験動物の体内で回収されたことに相当する。

#### 実施例166

組成：

386 mg	大豆由来ホスファチジルコリン(純度95%以上)
58. 5 mg	コレステロール
	(L/S=3. 5)
500 µl	エタノール(96%)

100 ml

0. 9 ml

調製：

100 mlの濃エタノール中に溶解された100 mgのPC、または対応するPC/デオキシコレート溶液(L/S=4. 5)、は0. 9 mlの等塩濃度液(それぞれ、懸濁液A及びB)に混合される。各懸濁液は超音波処理され、平均小粒径は150 nmとなる。

12マイクログラムのトリウム標識イヌリンの基底は38マイクログラムの新たに調製された空のリポソーム(A)またはトランスフェルソーム(B)の懸濁液にピペットで移される。次いで、混合物は、室温で超音波液中、60分間バイアル中で超音波処理される；それらは全て小粒調製後24内に実験に使用される。皮膚を通じての自然的イヌリン透過：

通常の麻酔中の、3日前に皮膚毛抜きで毛を抜かれたNMRI-マウスの腹部に、各場合にイヌリンを含む10マイクログラムの小粒懸濁液が、約3-5分間隔で2回適用される。

15. 30. 60. 120. 180. 240. 300及び360分後、0. 05 mlの血液が定期的に各マウスの尾から採取され、次いでシンチグラフィ法で測定された。6時間後適用部位の皮下組織が、この実験の全動物の肝臓と脾臓とともに回収される。可溶性及び脱色操作後、これら器官はまたシンチグラフィ法でチェック

2. 25 ml

0. 9% NaCl溶液  
(注射で)

2. 25 ml

アクトラピッド  
(Acetrapid)  
HM 40 (90 I. U.)  
の組み換えヒトインシュリンに相当)

調製：

試料は基本的に実施例62-74に記載したように調製される。塩水溶液とヒト組み換えインシュリン(6. 75 mg/ml m-クレゾール)の混合物は、エタノール中懸濁液と混合される。生成した不透明な懸濁液は終夜熟成される。12時間後この懸濁液は減圧条件下、0. 25 MPaの過剰圧の窒素ガスの助けで紙面フィルター(アノデックス(Anodisk) 孔徑0. 2 µm)に通し、次いでガラス容器に満たされる。

見掛けの脂質/界面活性剤の比は3. 5である；脂質二重層中のモル界面活性剤濃度の計算値は約5/1である。これは可溶性に必要な濃度の50%に相当する。

この実験の最終懸濁液中の小粒の平均径は97 nmである。

適用：

トランスフェルソーム懸濁液含有の0. 5 mlの新鮮なインシュリンは、37°Cの予知知られた健康な男性被験者(18時間食事抜き)の左前腕の未経理皮膚上に

適用され、約 $10\text{ cm}^2$ の範囲に分配され、5分後、追加の同一の懸濁液、300マイクロリットルが前腕及び上腕に半量ずつそれぞれに置かれる。5-10分後上腕の懸濁液（薬剤約 $2.5\text{ mg/cm}^2$ ）はほとんど完全に消えた；従って、ほとんど完全に皮膚に浸透した。これに対し、前腕に適用した懸濁液は（薬剤約 $7.5\text{ mg/cm}^2$ ）、まだ良く感知できた。

活性：

インシュリンの生物学的活性を評価するために、試料適用前約2時間に、恒久的ソフタカテールが右手の血管中に設置される。15-45分毎に1-1.5mlの血がカテールから集められ；その最初の0.5-1mlは廃棄され；残りの0.5mlが標準酵素のグルコース試験で測定された。各場合3から4の独立の試料による3回の測定が行われる。対応する実験データを図13に示す。それは、薬剤適用後約90分で末梢血中の目立った低血糖をもたらす；この効果は約2時間継続し、皮下に適用されたインシュリンの対応薬剤量の低血糖化効果の量の約50%に相当する；前者の効果はしかし200%近く継続する。

#### 実施例1767-1772

組成：

956 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (+95%)
0-26 mg	デオキシコレート

nm、2月後で100nmである。

各実験において、0.25mlの脂質懸濁液は腹部皮膚の除毛したしかし重複しない部位に適用される。10分後、皮膚表面は目視的に乾燥している；15分後、いくつかの適用部位が赤い外観を示し、被験者の言によると、軽い部分的痛みを伴う。症状の厳しさは、0、0、0、0-1及び3であって3ポイントと段階評価される（1-10のスケールで）。

これは単にトランスフェルソーム-しかし、リポソームまたは改善の界面活性剤含有小胞ではない-が無毒の皮膚を透過でき、従って体内に薬剤を輸送しうることを示す。正確な試料調製の方法はこれに同様の役割も果たさない。

#### 実施例173-175

組成：

99.4 mg ; 88.5 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (+95%)
20.6 mg ; 11.5 mg	デオキシコレート Na塩
10 µg	ヒドロコルチゾン
0.1 ml	エタノール、無水
1 ml	リン酸緩衝液、生理的

調製：

脂質とヒドロコルチゾンはエタノール性的50%溶液に混合され、次いで0.95mlのリン酸緩衝液が

1 mg	Na塩
	プロスタグランジン E1
1 ml	エタノール、無水
50 ml	0.9% NaCl 溶液 (注射用)

調製：

1mlのエタノールを1mgのプロスタグランジンの入ったガラス・フラスコにビレットで移す。完全攪拌後、該プロスタグランジン溶液を他のガラス・バイアル中適当量の乾燥脂質に移す。元のフラスコは再度稀な脂質/プロスタグランジンの溶液で洗浄し、次いで6mlの等張塩溶液が補充される。プロスタグランジンの入ったフラスコは2度、2mlの0.9% NaCl 溶液で洗浄され、元の脂質懸濁液と混合される。試料は次いで5つに分けられる；個々のアリコートにデオキシコレートナトリウム塩が、0:1:6:3:25:6:5；または2度13mg/mlの濃度で加えられる。

生成した10%懸濁液は24時間熟成される。その後これらはコール酸塩の濃度に応じて、超音波処理されるか、0.2マイクロメートルのフィルターで膜別に従ってろ過される。高界面活性剤濃度の試料はろ過されるか超音波処理されるかする。最後に試料は懸液され20µg/mlの最終PEG1濃度とされ、冷蔵液中、暗色ガラス・ビンに保存される。試料調製直後の小胞径は85

加えられる。生成した、非常に不均一な懸濁液は超音波処理される（25W、3-5分）。L/S比が2/1の試料は容易に均一化され、L/S=4/1の試料は比較的均一化が困難である。

1と2.5重量%の試料は正確なL/S比と関係なく安定な懸濁液を生成する；10重量%の薬剤は上記組成の安定トランスフェルソーム中に混合できない。

#### 実施例175-200

組成：

1-1-2 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (+95% = PC)
0-32.5モル-%	ツイーン 80
pH 7.2	リン酸緩衝液、等張

調製：

各実験において、異なる量のリン脂質と界面活性剤が、0-32.5モル-%のツイーン 80の、そして2%一定の総脂質濃度の、懸濁液となるような比で25mlの緩衝液に盛りこまれるかビレットで添加される。試料はろ過で除菌され、乾菌ガラス・バイアルに満たされ、4から34日間熟成される。次いで各試料の光学密度が測定される。これは強く界面活性剤濃度に依存するが、測定条件の範囲内で時間にはほとんど依存しない。

特性評価：

個々の脂質懸濁液を3ml含む各23試料は超音波処理液中に閉鎖バイアル中で超音波処理される。3、4そし

て6時間後試料の光学密度を測定する。かかる測定は、相対試料位置が系統的に交換された後、全ての新試料系列について繰り返される；光学密度の測定は、また、超音波処理開始後3、4そして6時間で行われる。1濃度に対応する全測定値は集計され、測定数で割られる；結果は、与えられた条件下での試料の小胞化能力の尺度である。

この操作は実施例40-49に記載した透過抵抗測定と置換可能またはそれを結定するものである。例えば図16は、ツイーン80の場合の良好な機械的変形性に必要な界面活性剤量は、対応可溶性濃度より2-3倍低いことを示す。この結果は透過実験の結果と良く一致している。

#### 実施例201-215:

組成:  
256、4-447mg 大豆由来ホスファチジルコリン(+95% = PC)  
243、6-53、)mg Brij 96  
0、26-0、45ml エタノール、無水  
4、5ml リン酸塩緩衝液、pH 6、5、10mM

#### 調製:

増加量のBrij 96がアルコール性PC溶液の対応容量にビレットで移される。従って、L/S比が1/

1と1/8の間の濃度系列が得られる。緩衝液の添加後、非常に不均一なリソソームが生成し、0、2μmのフィルターでろ過して均一化する。

#### 透過及び阻体特性評価:

既に記述した懸濁液透過抵抗の測定方法が使用される。対応する値が図14の左側に、円または+印(2つの独立の試験系列である。)で与えられる。L/S比の関数への、試料の透過抵抗の依存性は、対応するトランスフェルソームのそれと同様であり、図14の右側に図示されている。L/S比の値が3以下では最大透過能力には到達しない。

#### 実施例216-235:

##### 組成:

202、0-413mg 大豆由来ホスファチジルコリン(+95% = PC)  
298、0-87、0mg Myrj 49  
0、26-0、45ml エタノール、無水  
4、5ml リン酸塩緩衝液、pH 6、5、10mM

#### 調製及び特性評価:

トランスフェルソームが作成され、実施例201-215に記載のように特性評価される。これらの、個々の試料中の、相対界面活性剤濃度の関数としての透過特性は、図15の左側に与えられる。右側は対応平衡値を与える；後者は、しかしながら、透過及び蒸餾輸送への小

胞の適性についての情報は提供しない。

#### 実施例236:

組成:  
144、9mg 大豆由来ホスファチジルコリン  
24、8mg デスオキシコロール酸ナトリウム塩  
1、45ml アクトラピッド(Actrapid)  
HM 100(145 I, U, )  
0、15ml エタノール、無水

#### 調製:

適正量の同脂質を対応量のエタノールに溶解し、インシュリンの標準溶液と混合する。12時間後、阻体懸濁液はろ過により均一化する。平均小胞粒径は225nmで、見掛け上のインシュリン濃度は83 I、U、である。右上側の約10平方cmの広さに、トランスフェルソーム中インシュリン0、36ml(30 I、U、)が塗布される。10分後に右前腕の血管に設置されたヘパリン化されたソフト・カテーテルから血液が採取される：最初の0、5mlは常に廃棄される；次の0、5-0、8mlの試料を沈澱させ、直ちに凍結する；各試料の残りは実験中血液グルコース濃度の測定に使用される。

活性:

これら比較的高い界面活性剤濃度のリソソームは皮膚を通じてのインシュリンの輸送に限られた能力を有するに過ぎず、これは図17に示される。評価に使用されるデータの選択によって、血液グルコース量の低下は、30-40分の間、最高でも2から5mg/dlを超えることはない。対照皮下注射の効果は、50から200倍高い。これらの、トランスフェルソーム特性に關しては最適化されていない、界面活性剤含有リソソームは、皮膚適用の場合に阻体としての使用にあまり適していない。かかる阻体中の界面活性剤濃度は皮膚を通じての最適薬剤透過を併介しない。

これは、本発明で調製された調剤は、たとえそれらの末端活性物質の含有量が最適化されていなくても、(まだ)部分的活性を有していることを示している；しかし、最高透過に必要な末端活性物質の濃度が決定され、本発明に記載しているように使用された後にも、最高の長所を発揮させることができる。

抗糖尿病薬剤、最も重要なものはインシュリンである、の適用へのトランスフェルソームの可能な使用は、実施例166と236で既述したが、さらに以下の記載中で明らかにされるであろう。注射針の使用なしに、体内に腔室の薬剤を導入しようとする試みは、既に多く知られている(例えば、ラスマンバーク(Lassmannvague)の風説、Diabetes, Metab.

14, 728, 1989参照)。それは、例えば、体内移植用インシュリン容器の使用(ワン(Wang, P. Y., Biomateriale 10, 197, 1989))またはポンプ(ワルター(Walter, H. et al., Klin. Wochenschr. 67, 583, 1989))、インシュリン溶液の鼻からの投与(シマ(Mishima et al., J. Pharmacobio. -Dynam. 12, 31, 1989))、眼を通じて(チウ(Chiou et al., J. Ocul. Pharmacol. 5, 81, 1989))、リボソーム懸濁液を経口的に(ロランド及びウッドレイ(Rowland & Woodley, Bioc. Rep. 1, 345, 1981))または直腸から(インシュリン分子を皮膚から導入するために、対応する荷体のジェット・インジェクター(シジャク及びチス(Siddiqui & Chies, Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst. 3, 195, 1987))、または小型インジェクターの使用により皮膚を通じて(フィスク(Fisk, Lancet 1, 787, 1989))、電場(バーネット等(Burnette & Ongpipattanakul, J. Pharm. Sci. 76, 765, 1987; Meyer, B. R. et al., Amer. J. Med. Sci. 297, 321, 1989))；化学添加剤も薬剤の透過を補助する。

arm. 26, 251, 1985; Sammins, M. C. et al., J. Pharm. Sci. 75, 838, 1986; Cervato, G. et al., Chem. Phys. Lipids 43, 135, 1987)。

本発明によると、上記トランスフェルソームは抗糖尿病薬剤、最もしばしばインシュリン、の非侵襲的適用に使用され、この目的に最適化された剤形で使用される。

生理的に許容される非毒性または極性脂質または他の医学的に許容される両親媒性物質の類からこの目的に少なくとも1つの担体物質を使用するのは利益がある；疎水結合した分子は集合を担持する安定な薬剤を形成する能力によって特徴づけられる。好ましい集合形状は脂質小胞であり、最も好ましい膜構造は脂質二重層である。

さらに、もし少なくとも1つのかかる物質が生物学的経路またはある対応する合成脂質からの、脂質またはリポドの場合であれば有利と判断される；またはその他、かかる脂質の症例、例えばグリセリド、グリセロホスファリド、スフィンゴリポド、イソプレノリドリポド、ステロイド、ステリン、またはステロール、サルファーまたはカルボハイドレート含有脂質、またはその他の安定二重層を形成する脂質；例えば、半プロピル化飽和脂肪酸である。卵、大豆、ココナツ、オリーブ、红花、ヒマワリ、あまに油、鯨油、マツヨイ草またはサクラ葉油、等が、例えば、天然、部分または完全水素化または交換

これら全ての操作は無痛刺の患者の治療に現実の改良をほとんどもたらしていない—多分、ジェット・インジェクションを除き；しかし後者は、注射の技術的に極端に複雑な形に改良されているが、このためあまり一般的ではない。各インシュリン依存患者の日々の治療は、従ってまだ、皮下または筋肉組織へのインシュリン溶液の注射を含んでいる(ド・メジャー(De Meijer, P. et al., Neth. J. Med. 34, 210, 1989))。

脂質はこれまでのところ、インシュリン体内移植物のインシュリン徐放用薬剤形として検討されている(ワン(Wang, P. Y. Int. J. Pharm. 54, 223, 1989))；リボソームの形で、経口投与用担体としての使用も示唆されている(パテル(Patel, 1970))。しかし、真に再現性ある治療学的結果なしで(国産生化学(Biochem. Int. 16, 983, 1988))、リボソームを含むインシュリンの分野の次の文獻は、従って、治療学的問題というよりも方法論的に現れている(Wiehsner, J. H. 及びHwang, K. J., Biochim. Biophys. Acta 689, 490, 1982; Sarraf, D. Stud. Biophys. 100, 95, 1984; Sarraf, D. 及びLachmann, U. Pharmazie 40, 642, 1985; Weingarten, C. et al., Int. J. Ph

順として、使用される。特に好ましくは、対応するホスファチジルコリンが使用される；またホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジノリノシトール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴホスフォリド、グリセロフリンゴリド(例えば、セレブロリド、セラミドオリゴソシド、スルファチ、スフィンゴブラマコゲン)、ガングリオシドまたはその他のグリコリドまたは本発明のトランスフェルソームの使用に好ましい。合成脂質の中では、特に、対応するジオレイル、モノレイル、ジリノレニル、ジリノレニル、ジアラキドイル、ジミリストイル、より適であるがジパルミトイル、グシチアロイル、リン脂質または対応するスフィンゴシン誘導体、グリコリドまたはその他のジアルルまたはジアルキル脂質、が使用される；上記物質の任意の組み合わせも有用である。

もし膜末端活性物質が、ノニオン性、対イオン性、アニオン性またはカチオン性界面活性剤であれば有利である。それはまたアルコール類基も含むことができる。特に好ましいのは、長鎖脂肪族または脂肪族アルコール、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルサルフェート塩、コラート、デオキコラート、グリコデオキコラート、タウロデオキコラート塩、ドデシル、ジメチルアミノノド、デカノイル、ま





標準試薬、支持体、または付加物質、特に安定、保護、ゲル生成、外観一作用物質及び標識はまた本明細書に記載したように使用される。

以下の実施例は本発明を説明するものであるがこの一般的使用に限定を加えるものではない。濃度は低濃、固体径はナノメートル、そしてその他の量は共通SI単位である。

#### 実施例237:

組成:

120 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (純度95%以上)
20 mg	コラーゲンナトリウム塩、 $pH = 3.2$
150 $\mu l$	エタノール (96%)
1.45 ml	アクトラビッド H M 100 (遺伝子組み換えヒト・インシュリン 100 IU / ml)

調製:

この調製はわずかな修正のみで実施例166に記載のように行われる。主な違いは脂質/インシュリン混合物が、混合調製後数分で既に1 ml注射器を用いて0.22  $\mu m$  のポリアポネート・フィルター (ザルトリウス社製) で手でろ過されることである。懸濁液の最

す。後者の混合された結果は自由薬剤の皮下注射により引き起こされるものと同等のものである。

#### 実施例238:

組成:

216 mg	大豆由来ホスファチジルコリン (無水エタノール中50%溶液の487 $\mu l$ )
27 mg	卵由来ホスファチジルグリセロール (98%)
29.45 mg	オレイン酸、puriss.
3 ml	アクトラビッド H M 100 (遺伝子組み換えヒト・インシュリン 100 IU / ml)
40 $\mu l$	1N 水酸化ナトリウム
20 $\mu l$	1N 塩化ナトリウム

調製:

脂質を混合し、溶液を均一に濃液にする。アクトラビッド溶液、アルカリ及び塩溶液の添加後、光学的に乳白色の懸濁液が得られる。この溶液を0.2  $\mu m$  の孔径のポリアポネートのフィルターでろ過し、平均粒径320 nmの小胞(トランスフェルソーム)からなるより高い乳白色の懸濁液を得る。

終濃度は1.2 mlである; 見掛け上の脂質/コラーゲン比は2.8/1で、脂質溶液中で約2.4/1である。インシュリンの最終濃度は約33 IU / mlである; 調製後1日の小胞径は94 nm平均である; 1週間後では170 nmである。

適用:

実験開始後1.5時間で、240  $\mu l$  のトランスフェルソームを含むインシュリンの懸濁液(20 IU / ml)が取り出される。これらは、実験前18時間食物を摂取していない男性被験者の右前腕の内側に、約0.7 mg脂質/cm<sup>2</sup>の総質量で均一に塗布適用された。5分後皮膚表面は内製上乾燥する。さらに45分後、適用の痕跡はもはや見いだすことはできない。

活性:

15と40分の不規則の間隔で、左前腕に設置されたソフト・i.v.カテーテルから血糖試料が採取される。血糖値の測定が実施例166に記載されたように実施される。

低血糖を仲介するトランスフェルソームの時間変化を図18に示す。血糖値は薬剤適用後約1.5時間で約10 mg/mlに減少する; この人工的低血糖値は、少なくとも4時間持続し、そして薬剤アクトラビッドの対応量の経皮的適用により達成される値の70-80%に達する。インシュリンを含むトランスフェルソームが皮下注射された場合の対照実験の結果をこの図に+印で示

適用:

被験者(70 kg、37才、正常血糖値、24時間食物の摂取なし)の血液中の初期糖濃度は、対照として90分間測定される。次いで、12時間4で成熟された、見掛け上85 IU / ml、インシュリン/mlの濃度の上記トランスフェルソーム懸濁液は、右前腕に適用される(約15 cm<sup>2</sup>の広さに約330  $\mu l$ ); これは28 IU / mlの総適用量に対応する。

活性:

血糖試料は左前腕の血管に常置された、ヘパリン化されたソフト・カテーテルを通じて、採取される; 0.5 mlの各試料は広置され、直ちに後の使用のために凍結される。残りの容積は静置法によって血糖濃度のその場での測定に使用される。測定された糖濃度は約2.5時間後に約8 mg/dlに減少し、4.4時間以上減少したままである。これは、インシュリンの皮下注射によって行われた対照実験から結論されたものに對し、75%の最大到達効果に対応する。この実験系列の薬物速度論は図19に示す。

図20はインシュリンについて3つの典型的な実験結果を示す。これらは1つの経皮、及び2つの皮下適用の結果を表している。

#### 実施例239:

組成:

143 mg	大豆由来ホスファチジル
--------	-------------



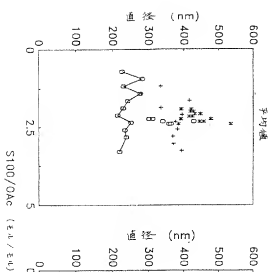


图 2

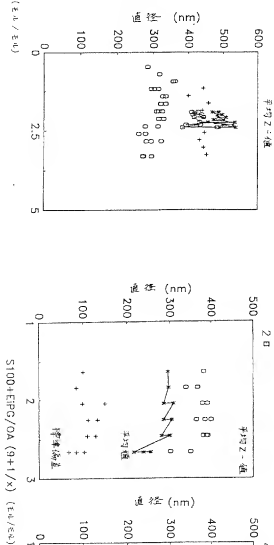


图 4

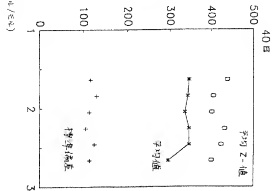


图 1

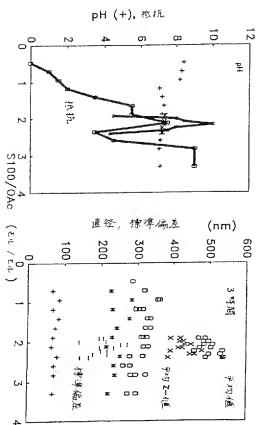
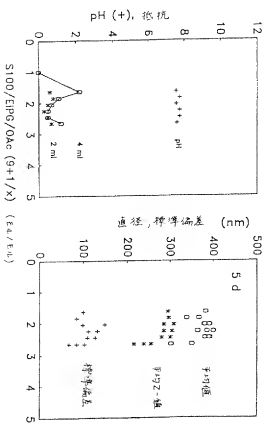


图 3



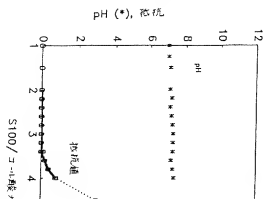


図 6

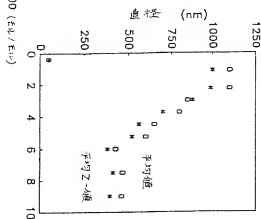
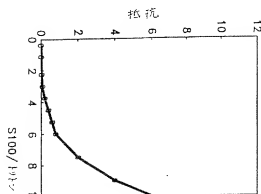
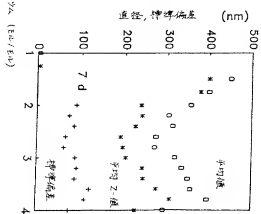


図 8

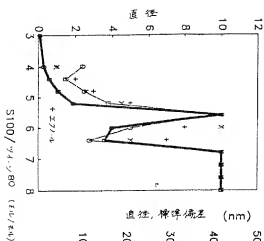


図 5

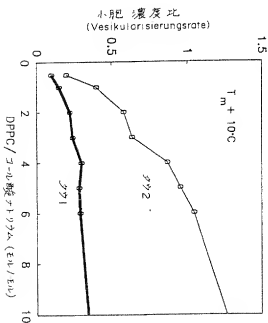
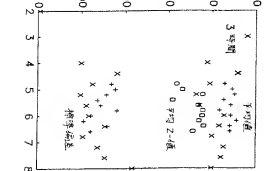


図 7

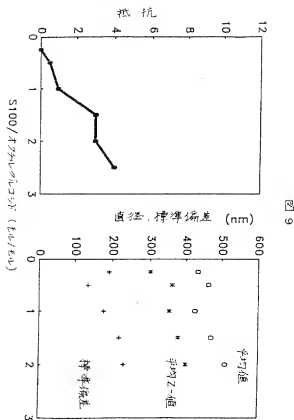


図 9

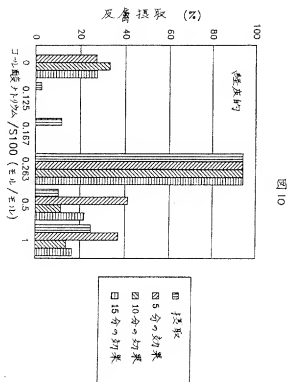
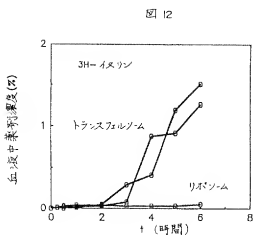
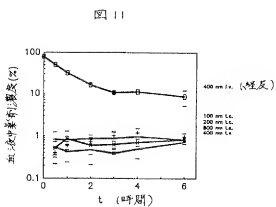
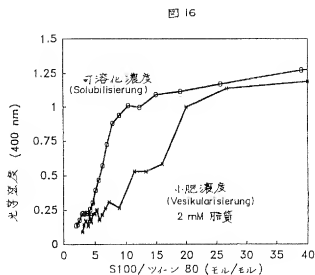
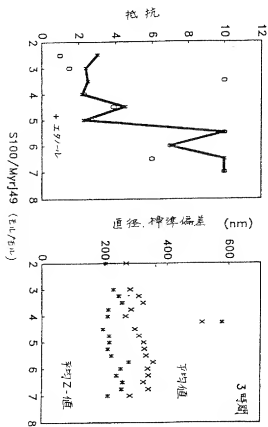
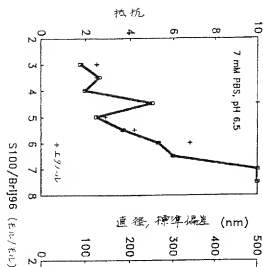
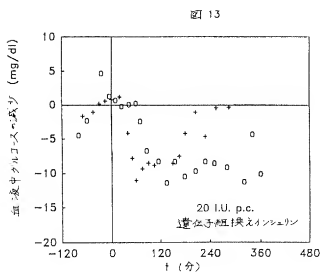


図 10





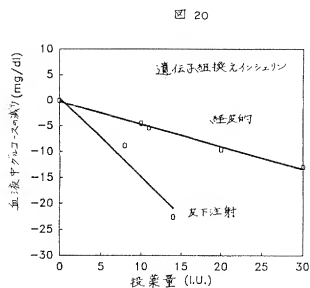
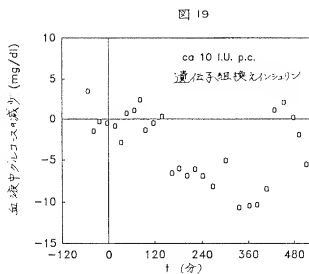
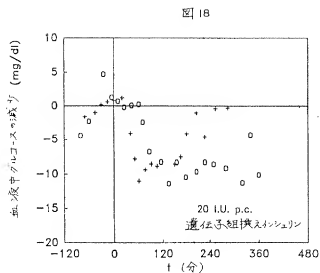
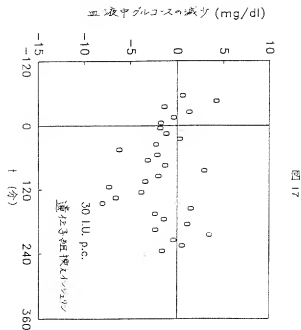


图 2

本発明は、皮膚およびこれと同様の物質のような自然の腔室内部への、および、該腔室を通じての、特に薬剤の輸送のための流体微小粒子、特に可溶性分子または両親媒性相対物質の1または数層からなる薄膜構造を有する微小粒子の形態による薬剤の局所的なための調剤に関する。調剤は、該微小粒子の可溶性に必要な両親媒性物質の濃度の90%未満を越えない薄皮の該両親媒性物質を含む。かかる調剤は、例えば、糖基化用薬剤、特にインシュリンの非経路投与に適する。本発明はさらにかかる局所的調剤方法に関する。

International Application No. PCT/EP 91/01536

CLASSIFICATION OF REFERENCE PAGES BY source, subject, and date. See page 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840,		
---	--	--

International application no. 2007/03 91/01596

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE PREVIOUS SHEET)		Remarks (If Other No. Category)
Category: _____ Character or Document, with indication where appropriate, of the relevant paragraph		
	AL) 6 May 1987 -- --	
A	EP, A, 0 211 647 (ALLERGAN PHARMACEUTICALS, INC.) 25 February 1987 see page 14, line 10 - line 35 -- --	1-30
A	US, A, 4 937 018 (NEEDI ET AL.) 26 June 1990 see column 8; example 1 -----	1-30



EP 9101596  
SA 50375

This source lists the patent family members resulting in the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are all reported to the European Patent Office (EPO). The European Patent Office is an agency for those participating states and society group for the purposes of administrative 22/11/91

Patent document and its priority report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0102324	07-03-84	AU-A- 1746283 JP-A- 59089633	07-07-84 23-05-84
WO-A-8807362	06-10-88	US-A- 4828837 AU-A- 2399588 EP-A- 0352293 JP-A- 5602802 US-A- 5038442	09-05-89 02-11-88 31-01-90 06-09-90 09-07-91
EP-A-0280492	11-08-88	JP-A- 64000914 US-A- 5018394	05-02-89 28-05-91
EP-A-0200197	06-06-87	JP-A- 62096134	01-05-87
EP-A-0211647	25-02-87	AU-B- 601154 AU-A- 5916196 JP-A- 62042733	05-08-90 24-12-87 24-02-87
US-A-6937078	28-06-90	None	

See page 100

For more details about this source, see Official Journal of the European Patent Office, No. 11/91